Ropeginterferon alfa-2b
ベスレミ皮下注 250 μg シリンジ
ベスレミ皮下注 500 μg シリンジ

第 2 部 CTD の概要
2.7 臨床概要
2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法の概要

ファーマエッセンシアジャパン株式会社

略号一覧表

略語・用語	内容
β2M	β2-microglobulin：β2-ミクログロブリン
ADA	anti-drug antibodies：抗薬物抗体
ATP	adenosine triphosphate：アデノシン三リン酸
cGMP	current Good Manufacturing Practice：医薬品及び医薬部外品の製造管理及び品質管理の基準
CV	coefficient of variation：変動係数
ECL	electrochemiluminescence：電気化学発光
ELISA	enzyme linked immunosorbent assay：酵素結合免疫吸着測定法
EMA	European Medicines Agency：欧州医薬品庁
GLP	Good Laboratory Practice：医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準
ICH	International Council on Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use：医薬品規制調和国際会議
Ig	immunoglobulin：免疫グロブリン
JAK2	Janus kinase 2：ヤヌスキナーゼ 2
LLOQ	lower limit of quantification：定量下限
mPEG	methoxypolyethylene glycol：メトキシポリエチレングリコール
NAb	neutralizing antibodies：中和抗体
OAS	2',5'-oligoadenylate synthase：2',5'-オリゴアデニル酸合成酵素
PD	pharmacodynamics(s)：薬力学
PEG	polyethylene glycol：ポリエチレングリコール
PFP	prefilled pen：プレフィルドペン
PFS	prefilled syringe：プレフィルドシリンジ
PK	pharmacokinetic(s)：薬物動態
PV	polycythemia vera：真性多血症
QC	quality control：品質管理
RIA	radioimmunoassay：ラジオイムノアッセイ
SOP	standard operating procedure：標準操作手順書
TMB	3,3',5,5'-tetramethylbenzidine：3,3',5,5'-テトラメチルベンジジン

目次

頁
略号一覧表 2
2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法の概要 4
2.7.1.1 背景及び概観 4
2.7.1.1.1 ロペグインターフェロン アルファ-2b 分子の概要 4
2.7.1.1.2 原薬製造プロセスの概要 4
2.7.1.1.3 製剤の概要：臨床使用及び市販予定製剤 6
2.7.1.1.4 生体試料分析法 8
2.7.1.1.4.1 ヒト血清中のロペグインターフェロン アルファ-2b 及びペグインターフェロン アルファ-2a の定量 9
2.7.1.1.4.1.1 ヒト血清中ロペグインターフェロンアルファ-2b の定量 9
2.7.1.1.4.1.2 ヒト血清中のペグインターフェロン アルファ-2a の定量 10
2.7.1.1.4.2 ヒト血清中の ADA 及び NAb の検出 10
2.7.1.1.4.2.1 ヒト血清中の ADA の検出 10
2.7.1.1.4.2.2 ヒト血清中の NAb の検出 12
2.7.1.1.4.3 ヒト血清中の薬力学バイオマーカーの定量 12
2.7.1.1.4.4 ヒト血清中の OAS 活性の定量 13
2.7.1.1.4.5 ヒト血清中のネオプテリンの定量 13
2.7.1.1.4.6 ヒト血清中の β2-ミクログロブリンの定量 13
2.7.1.2 個々の試験結果の要約 14
2.7.1.2.1 第 III 相 PEN-PV 試験 14
2.7.1.3 全試験を通しての結果の比較と解析 16
2.7.1.4 結論 17
2.7.1.5 参考文献 18

2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法の概要

2.7.1.1 背景及び概観

ロペグインターフェロン アルファ-2b（P1101）は、成人患者における真性多血症（PV）治療の単剤療法として開発中での薬剤である。本剤は、2019 年に欧州医薬品庁（EMA）より、症候性脾腫を伴わない成人 PV 患者の治療薬として承認された[AOP Pharmaceuticals, 2019]。ロペグインターフェロン アルファ-2b は皮下注射用製剤である。推奨開始用量は 100 µg（別の細胞減少療法で治療中の患者では 50 µg）とし、用量は個別に調整しながら漸増し、2 週間ごとに 50 µg ずつ徐々に増量する（並行して別の細胞減少療法では、適切に徐々に減量する）。最大推奨用量は、500 µg を 2 週間ごとに 1 回注射とする。

本概要では、ロペグインターフェロン アルファ-2b の臨床評価に用いられた製剤の生物薬剤学的特性及び関連する分析法に関するデータの概要を示す。また、ロペグインターフェロン アルファ-2b の概要（2.7.1.1.1）、及び本申請を裏付ける臨床試験で用いられた原薬及び製剤の製造プロセス（2.7.1.1.2）及び市販予定製剤（2.7.1.1.3）について概説する。また、ロペグインターフェロン アルファ-2b の臨床開発で用いられた生体試料分析法の概要を 2.7.1.1.4 に、個々の試験結果の要約、全試験を通しての結果の比較と解析、及び結論をそれぞれ 2.7.1.2、2.7.1.3、及び 2.7.1.4 に示す。

2.7.1.1.1 ロペグインターフェロン アルファ-2b 分子の概要

ロペグインターフェロン アルファ-2b は、遺伝子組換えプロリン-インターフェロン α-2b タンパクと二分岐型メトキシポリエチレングリコール（mPEG）重合体を 1 対 1 のモル比で結合したものである。平均分子量は約 60 kDa で、そのうちポリエチレングリコール（PEG）部分は約 40 kDa を占める。原薬の化学構造式は 3.2.S.1.2 を参照のこと。

ロペグインターフェロン アルファ-2b の作用機序は、インターフェロン α が膜貫通型インターフェロン α 受容体に結合することで細胞作用を発揮し、その結果、抗増殖作用、アポトーシス促進作用、抗血管新生作用及び免疫調節作用がもたらされる[Hasselbalch HC and Holmström MO, 2019]。これらの作用が、PV におけるインターフェロン α の治療効果に関与していると考えられる。更に、インターフェロン α は、PV 患者の 65～97%に存在するヤヌスキナーゼ 2（JAK2）V617F 変異のアレルバーデン（遺伝子変異割合）を低下させる[McLornan D, 2006]。

2.7.1.1.2 原薬製造プロセスの概要

ロペグインターフェロン アルファ-2b の原薬は、医薬品及び医薬部外品の製造管理及び品質管理の基準（cGMP）条件下でヒトでの臨床使用のために製造・製剤化されている。ロペグインターフェロン アルファ-2b は、組換え DNA 技術を用いて *Escherichia coli*（大腸菌）を宿主細胞として産生したプロリンインターフェロン α-2b タンパクと mPEG 鎖との共有結合体である。発酵、PEG 化、精製プロセスは 3.2.S.2.2 に、製剤の製造は 3.2.P.3.3 に記載している。ロペグインターフェロン アルファ-2b は、3.2.S.4.1 及び 3.2.P.3.1 で定義した規格に適合することを確認するため、確認分析が実施される。原薬及び製剤の安定性は、設定した有効期間を通じて cGMP 品質が維持されていることを確認するために経時的にモニタリングする。

臨床開発プログラムを支援するためのロペグインターフェロン アルファ-2b の製剤調製に使用された原薬の開発には、5 つの製造プロセス（プロセス 1～5 及び 5a）が用いられた。プロセス 5a は、プロセス 5 を改良したものであり、[redacted]における[redacted]

[redacted]を[redacted]による[redacted]から[redacted]の使用に置き換えたこと、[redacted]を[redacted]したこと、及び[redacted]を[redacted]したことなど、いくつかのマイナーな変更を行った。ロペグインターフェロン アルファ-2b の原薬の製造履歴、製剤処方、臨床試験での使用状況の変遷を表 2.7.1-1 に示す。

表 2.7.1-1　ロペグインターフェロン アルファ-2b の原薬の製造履歴、製剤処方、臨床試験での使用状況の変遷

DS Manufacturing Process **40 kDa mPEG Aldehyde: Scale/Site** **Proline-Interferon Alfa-2b: Scale/Cell Bank/Site** **Ropeginterferon Alfa-2b DS Manufacturing Site** **Ropeginterferon Alfa-2b DP Manufacturing Site**	**Period**	**Drug Product Strength and Container Closure System**	**Clinical Trial Usage** **Phase: Protocol**
DS PROCESS 1 60 g/PharmaEssentia Corp, Taipei, Taiwan [redacted] L/Cell Vial: BL21-CodonPlus(DE3)-RIL/ PharmaEssentia Corp, Taipei, Taiwan/[redacted], Taiwan PharmaEssentia Corp, Taipei, Taiwan [redacted], USA	20[redacted]	0.18 mg/mL 5-mL Glass Vial Injection for SC Use	None
DS PROCESS 2 160 g/PharmaEssentia Corp, Taipei, Taiwan [redacted] L/MCB: BLR(DE3)-RIL/PharmaEssentia Corp, Taipei, Taiwan (20[redacted])/[redacted], Taiwan (20[redacted])/[redacted], Taiwan (20[redacted], 20[redacted]) PharmaEssentia Corp, Taipei, Taiwan [redacted], USA	20[redacted]-20[redacted]	0.18 mg/mL 2-mL and 5-mL Glass Vial Injection for SC Use	Phase 1: A09-102-P1101 Phase 1/2: PEGINVERA
DS PROCESS 3 400 g/PharmaEssentia Corp, Taichung, Taiwan [redacted] L/WCB: BLR(DE3)-RIL/PharmaEssentia Corp, Taipei, Taiwan PharmaEssentia Corp, Taipei, Taiwan [redacted], USA	20[redacted]	0.5 mg/mL 2-mL Glass Vial Injection for SC Use	Phase 1/2: PEGINVERA (Stage 2) Phase 3: PROUD-PV Phase 3b: CONTINUATION-PV
DS PROCESS 4 300 g/PharmaEssentia Corp, Taichung, Taiwan [redacted] L/WCB: BLR(DE3)-RIL/PharmaEssentia Corp, Taipei, Taiwan PharmaEssentia Corp, Taipei, Taiwan [redacted], USA	20[redacted]	0.5 mg/mL 2-mL Glass Vial Injection for SC Use	Phase 1/2: PEGINVERA (Stage 2) Phase 3: PROUD-PV Phase 3b: CONTINUATION-PV
DS PROCESS 5 300 g/PharmaEssentia Corp, Taichung, Taiwan [redacted] L/WCB: BLR(DE3)-RIL/PharmaEssentia Corp, Taipei, Taiwan PharmaEssentia Corp, Taipei, Taiwan [redacted], USA /[redacted], Germany	20[redacted]-20[redacted]	0.5 mg/mL 2-mL Glass Vial 0.5 and 1.0 mg/mL 3-mL Glass Cartridge For Ready-to Use Pen Injection for SC Use	Phase 3: PROUD-PV Phase 3b: CONTINUATION-PV Phase 3: PEN-PV
DS PROCESS 5a 300 g/PharmaEssentia Corp, Taichung, Taiwan [redacted] L/WCB: BLR(DE3)-RIL/PharmaEssentia Corp, Taipei, Taiwan PharmaEssentia Corp, Taipei, Taiwan [redacted], USA /[redacted], Germany	20[redacted]-20[redacted]	0.5 and 1.0 mg/mL 3-mL Glass Cartridge Prefilled Pen (PFP) Injection for SC Use	Phase 3b: CONTINUATION-PV
DS PROCESS 5a 300 g/PharmaEssentia Corp, Taichung, Taiwan	After Marketing Approval	0.5 mg/mL 1-mL Glass Syringe For Ready-to-Use	Proposed Commercial

DS Manufacturing Process **40 kDa mPEG Aldehyde: Scale/Site** **Proline-Interferon Alfa-2b: Scale/Cell Bank/Site** **Ropeginterferon Alfa-2b DS Manufacturing Site** **Ropeginterferon Alfa-2b DP Manufacturing Site**	**Period**	**Drug Product Strength and Container Closure System**	**Clinical Trial Usage Phase: Protocol**
[redacted] L/WCB: BLR(DE3)-RIL/PharmaEssentia Corp, Taipei, Taiwan PharmaEssentia Corp, Taipei, Taiwan [redacted], USA		Prefilled Syringe (PFS) Injection for SC Use	

Source: 3.2.S.2.6 and 3.2.P.2.3
Abbreviations: Corp – Corporation; g – gram; GmBH - Gesellschaft mit beschränkter Haftung; Inc – Incorporated; L = liter; MCB – master cell bank; mg – milligram; mL – milliliter; PFP – prefilled pen; PFS – prefilled syringe; PV – polycythemia vera; SC – subcutaneous; USA – United states of America; WCB – working cell bank

ロペグインターフェロン アルファ-2b の開発時に導入された製造上の変更点については、医薬品規制調和国際会議（ICH）ガイドライン Q5E の生物薬品（バイオテクノロジー応用医薬品／生物起源由来医薬品）の製造工程の変更に伴う同等性／同質性評価について示された原則に基づいて評価した[ICH Q5E, 2005]。様々なプロセスで製造したロペグインターフェロン アルファ-2b の原薬の同等性／同質性は、原薬の化学組成（ペプチドマッピング及びアミノ酸配列など）、生物物理学的特性（分子量、等電点、溶液挙動、二次及び三次構造の定義など）、及び生物学的機能（効力及び受容体結合など）を定義する生化学的試験、生物物理学的試験及び生物学的試験に基づいて評価している。なお、製造プロセス（プロセス 2～5a）で使用したセルバンクは、基本的に同じものであった。ロペグインターフェロン アルファ-2b の原薬の規格には、医薬品の製造及び品質に影響を及ぼすすべての重要な原薬特性が含まれている。原薬の同等性／同質性は、規格で定義したすべての判定基準を満たしていることにより判断した。プロセス 1～5a までのすべてのプロセスで製造したバッチから得られたデータに基づき、5 つのプロセスで製造された原薬は同等／同質であり、いかなる変更も各プロセスの性能及び製品の品質への影響はないと判断した。したがって、これらのプロセスから製造された原薬を、第 III 相試験を含む臨床開発プログラムで使用した。これらのプロセス変更は、提出したすべての規制当局に受け入れられた。市販予定の原薬はプロセス 5a で製造した（3.2.S.2）。

2.7.1.1.3 製剤の概要：臨床使用及び市販予定製剤

ロペグインターフェロン アルファ-2b の臨床使用製剤及び市販予定製剤の組成を表 2.7.1-2 に示す。総じて、添加剤の組成は同じであるが、有効成分の濃度が異なる場合もある。

ロペグインターフェロン アルファ-2b の市販予定製剤は、1 シリンジあたり 0.5 mL 及び 1 mL の容量で 0.5 mg/mL の濃度の有効成分を含有するプレフィルドシリンジ（PFS）である。本剤は、無色～わずかに黄色がかった注射用滅菌水から成る皮下注射用製剤である。1 mL PFS 製剤 1 シリンジ中に、表示充填量のロペグインターフェロン アルファ-2b 原薬、塩化ナトリウム、無水酢酸ナトリウム、酢酸、ベンジルアルコール及びポリソルベート 80 が含まれている。原薬の溶媒は注射用滅菌水であり、原薬の溶解液の pH は 6.0 である。充填量のばらつき、シリンジや注射カニューレ内のデッドボリューム、注射のプライミング時の損失量を補填するために、1 シリンジ 1 mL あたり 0.1 mL の過量充填を含む。

表 2.7.1-2　ロペグインターフェロン アルファ-2b 製剤の組成：皮下投与用の臨床使用製剤及び市販予定製剤

Ingredient (Function)	**5-mL Vial[1] 0.18 mg/mL**	**2-mL Vial[1] 0.18 mg/mL**	**2-mL Vial[1] 0.5 mg/mL**	**3-mL Glass[1] Cartridge (PFP) 0.5 mg/mL**	**3-mL Glass[1] Cartridge (PFP) 1.0 mg/mL**	**1-mL Glass[2] Syringe (PFS) 0.5 mg/mL**
Ropeginterferon Alfa-2b (Active Pharmaceutical Ingredient)	0.18 mg	0.18 mg	0.5 mg	0.5 mg	1.0 mg	0.5 mg
Sodium Chloride USP, BP, EP, JP (Tonicity Adjustment)	[redacted] mg	[redacted] mg	8.0 mg	[redacted] mg	[redacted] mg	8.0 mg
Sodium Acetate Anhydrous USP (Buffer Agent)	[redacted] mg	[redacted] mg	1.58 mg	[redacted] mg	[redacted] mg	1.58 mg
Acetic Acid USP, EP (Buffer Agent)	[redacted] mg	[redacted] mg	0.05 mg	[redacted] mg	[redacted] mg	0.05 mg
Benzyl Alcohol USP, BP, EP, JP (Stabilizer)	[redacted] mg	[redacted] mg	10.0 mg	[redacted] mg	[redacted] mg	10.0 mg
Polysorbate 80 USP, BP, EP, JP (Stabilizer)	[redacted] mg	[redacted] mg	0.05 mg	[redacted] mg	[redacted] mg	0.05 mg
Water for Injection USP, EP, JP (Vehicle)	QS 1.0 mL	QS 1.0 mL	QS 1.0 mL	QS 1.0 mL	QS 1.0 mL	QS 1.0 mL
Fill Volume	1.2 mL	1.2 mL	1.0 mL	0.7 mL	0.7 mL	1.1 mL
Extractable Volume	1.0 mL	1.0 mL	0.9 mL	0.5 mL	0.5 mL	1.0 mL
Extractable Dose	180 µg	180 µg	450 µg	250 µg	500 µg	500 µg
pH	6.0	6.0	6.0	6.0	6.0	6.0

Source: 3.2.P.2.3
Clinical drug product
Proposed to-be-marketed commercial drug product (ready-to-use type I glass prefilled syringe [PFS])
Abbreviations: µg – microgram; BP – British Pharmacopeia; ER – European Pharmacopeia; JP – Japan Pharmacopeia; mg – milligram; mL – milliliter; PFP – prefilled pen; PFS – prefilled syringe; QS – quantum sufficit (sufficient quantity); SC – subcutaneous; USP – United states Pharmacopeia

健康被験者を対象とした第 I 相 A09-102-P1101 試験及び PV 患者を対象とした第 I/II 相 PEGINVERA 試験において、0.18 mg/mL 濃度の 5 mL バイアル製剤（ロット番号[redacted]）を使用した。その後、第 I/II 相 PEGINVERA 試験では 0.18 mg/mL 濃度の 2 mL バイアル製剤（ロット番号[redacted]）及び 0.5 mg/mL 濃度の 2 mL バイアル製剤（ロット番号[redacted] 及び[redacted]）を使用した。ロペグインターフェロン アルファ-2b の製剤組成を表 2.7.1-2 に示す。バイアルの大きさ及び有効成分を除き、添加剤とその濃度は同じ割合である。当初は 0.18 mg/mL 濃度の 2 mL 又は 5 mL バイアル製剤を使用したが、1 回の皮下投与での注射部位数を減らすため、0.5 mg/mL 製剤を開発し、臨床試験に用いた。臨床開発が第 I/II 相から第 III 相に移行したことに伴い、第 III 相 PROUD-PV 試験（ロット番号[redacted] 及び[redacted]）及び第 IIIb 相 CONTINUATION-PV 試験（ロット番号[redacted]、[redacted] 及び[redacted]）では、0.5 mg/mL 濃度の 2 mL バイアルについて追加検討した。また、第 IIIb 相 CONTINUATION-PV 試験及び第 III 相 PEN-PV 試験（2.7.1.2.1）では、0.5 mg/mL 及び 1 mg/mL 濃度の 3 mL ガラス製プレフィルドペン（PFP）を使用した。第 III 相 PROUD-PV 試験では、治験責任医師が薬剤を皮下投与するのに、バイアルから必要量の薬液を吸い出す必要があった。この投与法の欠点は、PV 患者が薬剤投与のために隔週で病院に通う必要があり、長期的な負担となることであった。第 III 相 PEN-PV 試験では、患者の負担を軽減するために 0.5 mg/mL 濃度の 3 mL PFP（ロット番号[redacted]）を使用し、その有効性及び安全性を検討した。また、市販予定製剤として 0.5 mg/mL 濃度の 0.5 mL 及び 1 mL PFS を開発した。日本人及

び白人健康被験者を対象とした第 I 相試験並びに日本人 PV 患者を対象とした第 II 相試験では、0.5 mg/mL 濃度の 1 mL PFS 製剤を使用した。バイアル／カートリッジ（PFP）／PFS の容器サイズ及び有効成分の濃度を除き、0.5 mg/mL 製剤のバイアル、PFP 及び PFS の間で有効成分以外の添加剤の割合は同じである。

臨床試験で使用した 0.5 mg/mL 濃度の 3 mL PFP 製剤から、市販予定の 0.5 mg/mL 濃度の 1 mL ガラス製 PFS 製剤へ切り替えるためには、同等性／同質性の分析学的評価を行うことで十分であると考えた。そのため、標準的なリリース試験を含む生物学的及び物理的化学的試験により、治験用製剤と市販用製剤の同等性／同質性を検討した。製剤の同等性／同質性は、規格及び同等性／同質性の分析学的評価で定義したすべての判定基準を満たすことから判定した（3.2.P.5）。

2.7.1.1.4 生体試料分析法

ロペグインターフェロン アルファ-2b の臨床薬理プログラムをサポートするにあたり、ヒト血清中のロペグインターフェロン アルファ-2b（又はペグインターフェロン アルファ-2a、PEGASYS®［本邦における商品名はペガシス®］）の定量、抗薬物抗体（ADA）、抗薬物中和抗体（NAb）及び薬力学（PD）バイオマーカーの検出のために、種々の分析法をバリデートした。

第 I 相 A09-102-P1101 試験におけるロペグインターフェロン アルファ-2b の薬物動態（PK）評価用に、血清中薬物濃度は電気化学発光（ECL）検出器を装備した二重抗体サンドイッチ酵素結合免疫吸着法（ELISA）を用いた（方法 105048ABCM 及び方法 SOP ANI 10018.01）。しかし、第 I/II 相 PEGINVERA 試験、第 III 相 PROUD-PV 試験及び第 III 相 PEN-PV 試験では上記の ELISA/ECL 法の改良法（方法 14-3173）を用いた。また、第 I 相 A09-102-P1101 試験におけるペグインターフェロン アルファ-2a（PEGASYS®）の PK 評価用に、血清中薬物濃度は ELISA/ECL 法（方法 97153TVI 及び方法 SOP ANI 9775.01）により測定した。ヒト血清中のロペグインターフェロン アルファ-2b 及びペグインターフェロン アルファ-2a（PEGASYS®）濃度の定量に用いた生体試料分析法については、2.7.1.1.4.1 に記載する。

ヒト血清中の抗ロペグインターフェロン アルファ-2b 抗体を検出するために、2 種類の分析法をバリデートした。最初の ELISA/比色法（方法 MB98A2）は、第 I 相 A09-102-P1101 試験において、ADA を検出するための定性的分析として使用するためにバリデートした。その後の試験（第 I/II 相 PEGINVERA 試験、第 III 相 PROUD-PV 試験及び PEN-PV 試験、第 IIIb 相 CONTINUATION-PV 試験）では、スクリーニング及び確認分析用のバリデート済みの ELISA/比色法（方法 114517）により ADA を検出した。

検出された ADA の中和活性を明らかにするため、2 種類の分析法をバリデートした。最初に抗ウイルス細胞ベースの中和アッセイ（方法 0990319）をバリデートし、第 I 相 A09-102-P1101 試験で使用した。第 I/II 相 PEGINVERA 試験、第 III 相 PROUD-PV 試験、PEN-PV 試験及び第 IIIb 相 CONTINUATION-PV 試験では、同様の細胞ベースの結合アッセイ法（方法 114518）により、検出された ADA の中和活性の特性評価を行った。ロペグインターフェロン アルファ-2b の ADA 及び抗薬物 NAb を検出するための生体試料分析法については、2.7.1.1.4.2 項に記載する。

第 I 相 A09-102-P1101 試験における PD バイオマーカーである 2',5'-オリゴアデニル酸合成酵素（OAS）及びネオプテリンは、それぞれバリデートしたラジオイムノアッセイ（RIA）法（方法 MV 44108-10-43）及び ELISA 法（方法 MV 44108-10-43）を用いて測定した。なお、第 I/II 相 PEGINVERA 試験において、これら 2 つのバイオマーカーを測定するために用いた定量法は不明である。

第 I 相 A09-102-P1101 試験における PD バイオマーカーである OAS 及びネオプテリンは、それぞれバリデートした RIA 法（方法 MV 44108-10-43）及び ELISA 法（方法 MV 44108-10-43）を用いて測定した。なお、第 I/II 相 PEGINVERA 試験において、これら 2 つのバイオマーカーを測定するために用いた定量法は不明である。

測定は、各試験の実施時点のベストプラクティス及び規制ガイダンスに従って実施した。すべてのバリデーション手順は、医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準（GLP）に準拠して実施し、最終報告書は各受託測定機関の品質保証部門の標準操作手順書（SOP）に従ってレビューした。

2.7.1.1.4.1 ヒト血清中のロペグインターフェロン アルファ-2b 及びペグインターフェロン アルファ-2a の定量

2.7.1.1.4.1.1 ヒト血清中ロペグインターフェロンアルファ-2b の定量

ELISA/ECL 法（方法 105048ABCM 及び方法 SOP ANI 10018_01）は[redacted]社（[redacted]州、カナダ）によりバリデートされ、第 I 相 A09-102-P1101 試験の血清中ロペグインターフェロン アルファ-2b 濃度の定量に用いた。この方法では、[redacted]（[redacted]）社製のプラットフォーム上で、抗ヒトインターフェロン アルファ-2a 捕捉抗体及び塩化トリス（ビピリジン）ルテニウム(II)標識抗体を用いて、ヒト血清中のロペグインターフェロン アルファ-2b を測定した。この分析法では、[redacted]～[redacted] pg/mL の範囲の[redacted]濃度の検量線を用い、[redacted]により分析対象物質の血清中濃度を定量した。

本法は[redacted]社（[redacted]、ドイツ）に移管し、パーシャルバリデーション（方法 14-3173）を実施後の臨床試験（第 I/II 相 PEGINVERA 試験及び第 III 相 PROUD-PV 試験）における血清検体の分析に使用した。方法 14-3173 では、[redacted]プラットフォーム上で同一捕捉抗体及び標識抗体を使用した。この分析法では、アンカーポイントを[redacted] pg/mL とした[redacted]～[redacted] pg/mL の範囲の[redacted]濃度の検量線を用い、[redacted]により分析対象物質の血清中濃度を測定した。

両生体試料分析法を表 2.7.1-3 に要約する。

表 2.7.1-3 ヒト血清中のロペグインターフェロン アルファ-2b 及びペグインターフェロン アルファ-2a 濃度を定量するための生体試料分析法

	Ropeginterferon Alfa-2b		Peginterferon Alfa-2a
Validation Method	**105048ABCM SOP ANI 10018_01**	**14-3173 AMENDMENT 3**	**97153TVI SOP ANI 9775_01**
Species and Matrix	Human Serum	Human Serum	Human Serum
Analyte	Ropeginterferon Alfa-2b		Peginterferon Alfa-2a
Capture Antibody	Anti-human Interferon Alpha-2a		Anti-human Interferon Alpha-2a
Detection Antibody	Ruthenium (II) -tris(bipyridyl)2+-labeled		Ruthenium (II) -tris(bipyridyl)2+-labeled
Regression Model	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Standard Curve			
LLOQ (pg/mL)	[redacted]	[redacted]	[redacted]
ULOQ (pg/mL)			
Anchor Point (pg/mL)			
QC Precision (%CV)			
Between-run	[redacted] to [redacted]	[redacted] to [redacted]	[redacted] to [redacted]
Within-run	[redacted] to [redacted]	[redacted] to [redacted]	[redacted] to [redacted]
QC Accuracy (% Bias)			
Between-run	[redacted] to [redacted]	[redacted] to [redacted]	[redacted] to [redacted]
Within-run	[redacted] to [redacted]	[redacted] to [redacted]	[redacted] to [redacted]

	Ropeginterferon Alfa-2b		Peginterferon Alfa-2a
Validation Method	**105048ABCM SOP ANI 10018_01**	**14-3173 AMENDMENT 3**	**97153TVI SOP ANI 9775_01**
Dilution Integrity[1] **Precision (%CV) Accuracy (% Bias)**	[redacted] to [redacted] to [redacted]	[redacted] to [redacted] to [redacted]	[redacted] to [redacted] to [redacted]
Hemolysis Effect Precision (%CV) Accuracy (% Bias)	[redacted] to [redacted] to [redacted]	[redacted]	[redacted] to [redacted] to [redacted]
Lipemic Effect Precision (%CV) Accuracy (% Bias)	[redacted] to [redacted] to [redacted]	[redacted]	[redacted] to [redacted] to [redacted]
Stability Room Temperature 2 to 8°C (Refrigerated) Freeze/Thaw at -20°C Freeze/Thaw at ≤ -70°C Freeze/Thaw at -80°C -20°C ≤ -65°C -80°C	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Incurred Sample[3] **Reanalysis**	[redacted] % of Samples Tested (N=107) Met Acceptance Criterion	[redacted]	[redacted] % of Samples Tested (N=23) Met Acceptance Criterion
Matrix Effect	None	None	None
Method Used in Study	A09-102-P1101	PEGINVERA PROUD-PV	A09-102-P1101

Source: Method 105048ABCM, Method SOP ANI 10018.01, Method 14-3173, Method 14-3173 3rd Amendment, Method 97153TVI, Method SOP ANI 9775.01, A09 102 P1101 CSR Appendix 16.1.10,
[1] Ropeginterferon alfa 2b QC samples were diluted 2 to 50 times in Method 105048ABCM and 5 to 100 times in Method 14-3173, and peginterferon alfa 2a QC samples were diluted 2 and 20 times in Method 97153TVI
[2] According to the bioanalytical study plan, QC samples will be stored with study samples at 80°C.
[3] Percent difference between original value and repeat value must be within ± [redacted]% for at least [redacted]% of incurred samples
Abbreviations: °C – degree Celsius; %CV – percent coefficient of variation; CSR – clinical study report; LLOQ – lower limit of quantification; NC – not conducted because data were available from Method 205048ABCM; pg/mL – picogram per milliliter; QC – quality control; SOP – standard operating procedure; ULOQ – upper limit of quantification

2.7.1.1.4.1.2 ヒト血清中のペグインターフェロン アルファ-2a の定量

ELISA/ECL 法（方法 97153TVI 及び方法 SOP ANI 9775_01）は[redacted]社（[redacted]、カナダ）によりバリデートされ、第 I 相 A09-102-P1101 試験の血清検体中のペグインターフェロンアルファ-2a 濃度の定量に使用した。この分析法では、[redacted] プラットフォーム上で、抗ヒトインターフェロン α-2a 捕獲抗体及び塩化トリス（ビピリジン）ルテニウム(II)標識抗体を用いて、ヒト血清中のペグインターフェロンアルファ-2a を定量した。この分析法では、[redacted]～[redacted] pg/mL の範囲の[redacted] 濃度の標準曲線を使用し、[redacted] により分析対象物質の血清中濃度を測定した。

ペグインターフェロンアルファ-2a の生体試料分析法を表 2.7.1-3 に示す。

2.7.1.1.4.2 ヒト血清中の ADA 及び NAb の検出

2.7.1.1.4.2.1 ヒト血清中の ADA の検出

ELISA/比色法（方法 MB98A2［Validation-Immunogenicity and Bioanalytical-Immunogenicity］）は、[redacted]（[redacted]、台湾）によりバリデートされ、第 I 相 A09-102-P1101 試験で得られた血清検体中のロペグインターフェロン アルファ-2b ADA の分析に用いた。[redacted] を陽性対照として使用した。本分析法は、固定化ロペグ

インターフェロン アルファ-2b（抗原）を用いて ADA を捕捉し、検出抗体としてホースラディッシュ・ペルオキシダーゼ結合抗ヒト免疫グロブリン（Ig）G/IgM/IgA ヤギ抗体、及び[redacted]を用いて、ヒト血清中の ADA を測定した。この分析法は、抗ロペグインターフェロン アルファ-2b 抗体のスクリーニング及び確認試験に用いた。スクリーニングで陽性の疑いのある検体は、確認試験でロペグインターフェロン アルファ-2b（抗原）とプレインキュベートすることにより、偽陽性の検体を除外した。この分析法では、[redacted] µg/mL の陽性対照抗体が存在する場合、未希釈検体中の[redacted] µg/mL のロペグインターフェロン アルファ-2b と干渉は生じなかった。抗体価を測定したが、ADA 陽性検体は認められなかった。

方法 114517 は、[redacted]（[redacted]、ドイツ）によりバリデートされた、ロペグインターフェロン アルファ-2b の ADA のスクリーニング及び確認試験のための ELISA 法であり、第 I/II 相 PEGINVERA 試験、第 III 相 PROUD-PV 試験及び PEN-PV 試験、第 IIIb 相 CONTINUATION-PV 試験の血清検体の分析に用いた。この分析法では、[redacted] µg/mL の陽性対照抗体が存在する場合、未希釈検体（tolerance limit の最終濃度は[redacted] ng/mL）中のロペグインターフェロン アルファ-2b[redacted] ng/mL と干渉が生じないことを除き、方法 MB98A2 と同一であった。ADA 陽性検体の抗体価は測定できなかった。

両 ADA 分析法を表 2.7.1-4 に要約する。

表 2.7.1-4　ヒト血清中の抗ロペグインターフェロン アルファ-2b 抗体検出のための生体試料分析法

Analytical Method	Method MB98A2	Method 114517
Species and Matrix	Human Serum	Human Serum
Analyte	Anti-ropeginterferon Alfa-2b Antibodies	Anti-ropeginterferon Alfa-2b Antibodies
Testing Positive Control Capture Antigen Detection Antibody Peroxidase Color Substrate Sensitivity Cut Point Drug Tolerance Sample and QC Dilution Titer	[redacted] [redacted] µg/mL ([redacted] mg/mL)[1] Floating Positive Control at [redacted] µg/mL can Tolerate [redacted] µg/mL of Drug[1] [redacted] or [redacted]	[redacted] [redacted] µg/mL Floating Positive Control at [redacted] µg/mL can Tolerate [redacted] µg/mL of Drug [redacted]
Matrix Effect	None	None
Method Used in Study	A09-102-P1101	PEGINVERA PROUD-PV CONTINUATION-PV PEN-PV

Source: Method MB98A2 (Validation-Immunogenicity and Bioanalytical-Immunogenicity) and Method 114517
[1] Value was not reported but was estimate from the reported data in tables.
NOTE: Refer to Module 2.7.2 Section 2.7.2.3.7 for antibodies against proline interferon alfa-b and PEG.
Abbreviations: µg/mL – microgram per milliliter; HRP – horse radish peroxidase; Ig – immunoglobulin; mg/mL – milligram per milliliter; NA – not available or not applicable; ng/mL – nanogram per milliliter; nm – nanometer; QC – quality control; TMB – 3,3',5,5'-tetramethylbenzidene

2.7.1.1.4.2.2 ヒト血清中の NAb の検出

ヒト血清中の抗ロペグインターフェロン アルファ-2b の NAb の測定には、同じ *in vitro* 抗ウイルス細胞培養ベースの分析法を用いた、2 種類のバリデートされた方法を用いた。方法 0990319 は、[redacted]（[redacted]、台湾）で開発され、第 I 相 A09-102-P1101 試験の検体分析に用いた。方法 114518 は、[redacted]（[redacted]、ドイツ）で開発され、第 I/II 相 PEGINVERA 試験、第 III 相 PROUD-PV 試験及び PEN-PV 試験、並びに第 IIIb 相 CONTINUATION-PV 試験の検体分析に使用した。簡潔に述べると、ロペグインターフェロン アルファ-2b は、ウイルス感染細胞に対して抗ウイルス作用を発揮する。NAb 非存在下では、ウイルス細胞は細胞死から保護されるが、NAb 存在下ではロペグインターフェロン アルファ-2b の抗ウイルス効果は阻害される。

両 NAb 検出法を表 2.7.1-5 に要約する。

表 2.7.1-5 ヒト血清中の抗ロペグインターフェロン アルファ-2b NAb 検出のための生体試料分析法

Analytical Method	**Method 0990319**	**Method 114518**
Species and Matrix	Human Serum	Human Serum
Analyte	Anti-ropeginterferon Alfa-2b Neutralizing Antibodies	Anti-ropeginterferon Alfa-2b Neutralizing Antibodies
Testing Positive Control Cells Virus Detection Method Sensitivity Cut Point Drug Tolerance Sample and QC Dilution	[redacted]	[redacted]
Matrix Effect	None	None
Method Used in Study	A09-102-P1101	PEGINVERA PROUD-PV CONTINUATION-PV PEN-PV

Source: Method 0990319 and Method 114518
Abbreviations: µg/mL – microgram per milliliter; ATCC – American Type Culture Collection; ATP – adenosine triphosphate; NA – not available or not applicable; QC – quality control

2.7.1.1.4.3 ヒト血清中の薬力学バイオマーカーの定量

第 I 相 A09-102-P1101 試験において、血清中の OAS の定量には RIA 法を、ネオプテリンの定量には ELISA 法を用いた。第 I/II 相 PEGINVERA 試験では、血清中の OAS 及びネオプテリンの定量には ELISA 法を用いた。

日本人及び白人健康被験者を対象とした第 I 相 A17-102 試験では、血清中の β2-ミクログロブリン（β2M）は ELISA 法を用いて定量した[Miyachi N, 2021]。また、中国人健康被験者を対象とした第 I 相 A17-101 試験においても、血清中 β2M の定量には ELISA 法を用いた（A17-101 CSR Section 13.2.1 参照）。

2.7.1.1.4.4 ヒト血清中の OAS 活性の定量

RIA 法（方法 MV 44108-10-43）は、[redacted]（[redacted]、中国）でバリデートされ、OAS の血清検体の定量に使用した。本定量法では、市販の測定キット（[redacted]株式会社、[redacted]、日本）を使用した。簡潔に説明すると、血清検体を[redacted]と[redacted]で[redacted]分間インキュベートし、OAS を吸着し活性化した。洗浄及び遠心分離した後、上清を吸引し、残渣を[redacted]と[redacted]°C で[redacted]時間インキュベートすると、[redacted]から非標識 2',5'-オリゴアデニル酸が生成する。[redacted] 2',5'-オリゴアデニル酸及び抗 2',5'-オリゴアデニル酸血清を加え、更に[redacted]°C で[redacted]時間インキュベートした後、試料を遠心分離して上清を除去し、ペレット中の放射能を測定した。既知の 2',5'-オリゴアデニル酸濃度（[redacted]～[redacted] pmol/dL）を用いた[redacted]濃度の検量線及び[redacted]を用いて、未知検体中の OAS を定量した。分析内及び分析間精度（%CV）は許容範囲内（±[redacted]%）であり、真度（平均バイアス［%］）の値は許容範囲内（コントロール試料の理論値の±[redacted]%）であった。

2.7.1.1.4.5 ヒト血清中のネオプテリンの定量

ELISA 法（方法 MV 44108-10-44）は、[redacted]（[redacted]、中国）によりバリデートされ、ネオプテリンの血清検体の定量に使用した。本定量法では、市販の測定キット（[redacted]、[redacted]、ドイツ）を使用した。簡単に述べると、血清検体とネオプテリン-アルカリホスファターゼ複合体を、非コートの 96 ウェルプレート中で[redacted]秒間十分に混合した後、混合物の一部を[redacted]でコートしたプレートの 2 つのウェルのそれぞれに移した。室温で[redacted]分インキュベートした後、プレートの内容物を洗浄し、基質溶液（[redacted]）を各ウェルに添加し、プレートを暗所、室温で[redacted]分間インキュベートした。インキュベーション終了後に反応を停止し、プレートリーダーで読み取った。既知濃度のネオプテリン（[redacted]～[redacted] nmol/L）の[redacted]濃度の検量線及び[redacted]を用いて、未知検体中のネオテリン濃度を定量した。分析内及び分析間精度（%CV）及び真度（平均バイアス［%］）は、許容範囲内であった（コントロール試料の理論値の±[redacted]%）。

2.7.1.1.4.6 ヒト血清中の β2-ミクログロブリンの定量

第 I 相 A17-102 試験では、β2M の定量には市販のキット（[redacted]、[redacted]、[redacted]、米国）を使用した。β2M の定量下限（LLOQ）は[redacted] nM であった。β2M の分析法バリデーションは、[redacted]～[redacted] nM の濃度範囲で実施した。β2M の分析内変動及び分析間変動は、LLOQ で[redacted]～[redacted]%、高濃度品質管理（QC）試料、中濃度 QC 試料、低濃度 QC 試料で[redacted]～[redacted]%であった。また，βM の平均回収率は，LLOQ で[redacted]～[redacted]%，高濃度、中濃度及び低濃度 QC 試料で[redacted]～[redacted]%であった[Miyachi N, 2021]。

第 I 相 A17-101 試験では、β2M の定量にはヒト β2M ELISA キット[redacted]を使用した。詳細については、A17-101 試験の CSR Section 13.2 を参照されたい。

2.7.1.2 個々の試験結果の要約

ロペグインターフェロン アルファ-2b の臨床開発において、マスターセルバンク及びワーキングセルバンクの変更や、*in vivo* での同等性／同質性の評価が必要となるような大きな処方変更がなかったため、製造プロセスを比較するための非臨床試験又は臨床 PK 試験は実施しなかった。生物学的手法、物理的化学的手法、分析学的手法、及び *in vitro* 手法によって確立された同等性／同質性は、プロセス変更の水準に基づき適切であると考えられた。

第 III 相試験である PROUD-PV 試験では、治験責任医師が薬剤を皮下投与するため、0.5 mg/mL 濃度の 2 mL バイアル製剤から必要量の薬液を吸い出す必要があった。この投与法の短所は、PV 外来患者は 2 週間に 1 度、薬剤投与のために来院しなければならず、外来患者にとっては長期的な負担となっていた。この負担を軽減するため、0.5 mg/mL 濃度の 3 mL PFP 製剤を第 III 相 PEN-PV 試験に導入した。PEN-PV 試験では、0.5 mg/mL 濃度の 3 mL PFP 製剤の有効性及び安全性を、0.5 mg/mL 濃度の 2 mL バイアル製剤と比較検討した。

2.7.1.2.1 第 III 相 PEN-PV 試験

本第 III 相単一群試験は、0.5 mg/mL 濃度の 2 mL バイアル製剤を用いて治験薬を投与した第 III 相 PROUD-PV 試験のロペグインターフェロン アルファ-2b 投与群を完了した患者、又は第 IIIb 相 CONTINUATION-PV 試験（0.5 mg/mL 濃度の 2 mL バイアル製剤を用いて投与）に参加していた患者（N=36）を対象に実施された。本試験の主要目的は、ロペグインターフェロン アルファ-2b の PFP を用いた自己投与の容易さを、専用の質問票を用いて評価することであった。副次的目的は、有効性及び安全性の評価であった。試験期間は 12 週間とし、患者は試験終了後も PFP の使用を継続し、第 IIIb 相 CONTINUATION-PV 試験に参加した。PEN-PV 試験の P1 来院日の定義は、PROUD-PV 試験の投与終了来院日から 2 週間後、又は CONTINUATION-PV 試験の最終評価来院日から 2 週間後とした。ロペグインターフェロン アルファ-2b は、PROUD-PV 試験で決定され、CONTINUATION-PV 試験でも維持された最適な疾患反応をもたらす個別に調整した用量で、14 日間ごとに PFP を用いて自己投与した。P7 来院日は、PEN-PV 試験の投与終了来院日に相当する（5.3.5.2.3 PEN-PV CSR Section 9）。

製剤処方はバイアルと PFP で同一であり（表 2.7.1-2）、また、ロペグインターフェロン アルファ-2b の個別に調整した用量に変更がなかったことから、PEN-PV 試験では PK の評価を実施しなかった。したがって、0.5 mg/mL 濃度の 1 mL PFP 製剤と 2 mL バイアル製剤の同等性／同質性は、質問票、有効性及び安全性の結果に基づいて判定した。

治験責任医師は 2 つの質問票を用いて、患者が PFP 使用をどのように認識しているか（質問票 A）、及び患者が PFP の使用経験をどのように記述しているか（質問票 B）を評価することができた。P1 来院日（医師による監督下での最初の来院）では、80.6%（29/36 例）の患者が PFP を十分に使いこなすことができた。これは、患者が PFP による皮下投与に技術的な問題がなく、（注射が完了する前に）PFP の早期使用中止がなかったことと定義された。P2 来院日（医師による監督下での 2 回目の来院）では 91.7%（33/36 例）の患者が PFP を十分に使いこなすことができた。P7 来院日（医師による監督下での試験終了時の評価来院）では、すべての患者（100.0%）が PFP を十分に使いこなせた。

リーフレットの中の操作説明、PFP 本体及び PFP の使いやすさに関する患者の評価は、主に「非常に良かった」（中央値）であり、操作説明によって使用者は広範囲に及ぶ監督を必要とせずに正しく自己投与できることが明らかになった。患者が感じた主な難しさは、PFP の開口部を認識し

づらいこと又は見づらいことであった（7 件、5/36 例［13.9%］）。全般的に、治験薬投与のための PFP デバイスの使用及びその取扱い説明書に対して良い印象の回答を得た。PFP デバイスの使用に起因する疼痛及び不快感の報告はなかった。

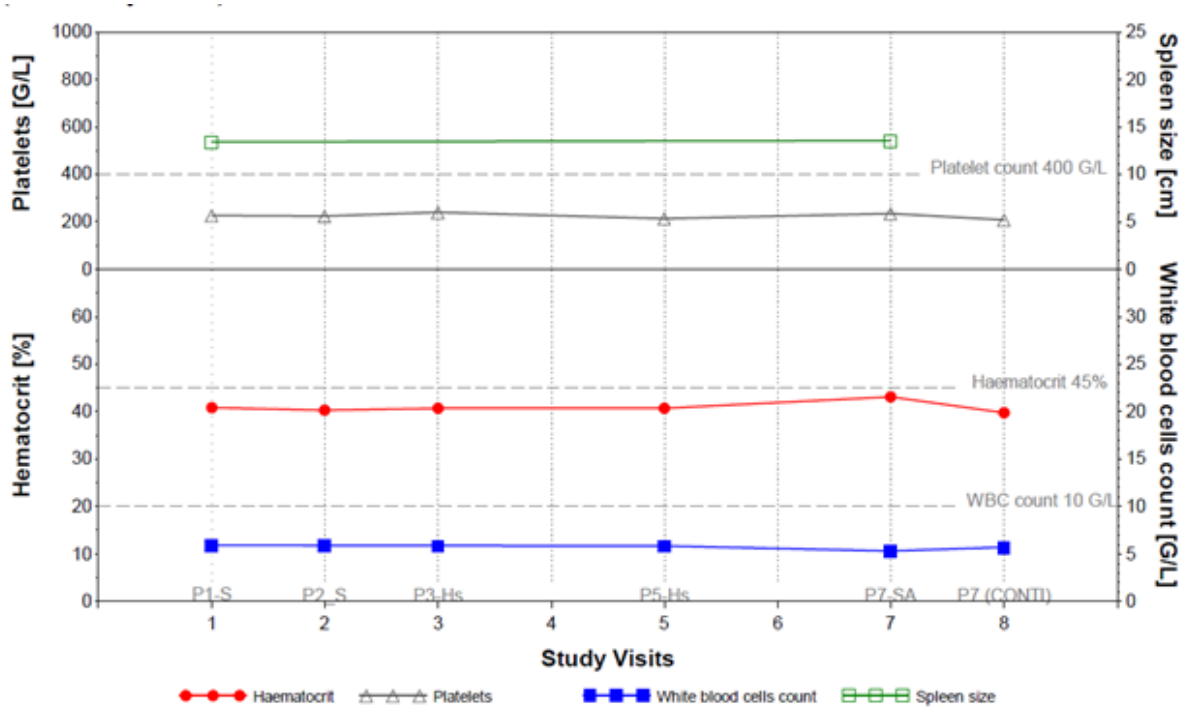
PEN-PV 試験期間中の種々の血液学的パラメータ及び脾臓サイズの平均プロファイルを図 2.7.1-1 に示す。これらの結果から、経時的な変化は認められず、第 III 相 PEN-PV 試験に 0.5 mg/mL 濃度の 1 mL PFP 製剤を導入しても、これらのパラメータへの影響は最小限であり、バイアル製剤の使用で得られた効果は PFP 製剤に変更しても持続することが示唆された。

試験開始時（P1 来院日）に奏効と定義された患者（前回の瀉血から 3 ヵ月以上経過したヘマトクリット値 < 45%、血小板数 < 400 × 10^9/L、白血球数 < 10 × 10^9/L、脾臓サイズが正常）の割合は 44.1%（15/36 例）、試験終了時（P7 来院日）には 48.6%（17/36 例）であった。また、血液学的奏効率（脾臓サイズを判定基準としない）は、試験開始時及び試験終了時にそれぞれ 72.2%（26/36 例）、75.0%（27/36 例）であった。全体として、PFP 製剤を用いた 12 週間の試験期間中、有効性が維持された。

本試験では、予期しない安全性上の懸念は認められなかった。

以上のことから、PFP 投与患者の限られたコホートでは、バイアルから PFP へ切り替えても、有効性及び安全性に顕著な影響を及ぼさないことが示唆された。したがって、これらのデータからは、PV 患者の投与においてバイアルから PFP への切り替えが可能であることが支持された。

図 2.7.1-1　PEN-PV 試験における血液学的パラメータ及び脾臓サイズの平均プロファイル



Source: 5.3.5.2.3 PEN-PV CSR Figure 11.1
NOTE: P1-S and P2-S= Visit P1 and Visit P2 supervised visit; P3-Hs and P5-Hs = Visit P3 and Visit P5 home setting visit + site visit (patient administered study drug at home and then did come to site); P7-SA = Visit P7 supervised assessment visit; P7 (CONTI) = the closest subsequent visit in the Phase 3b CONTINUATION-PV Study with respect to Visit P7 in the PEN-PV Study.
Horizontal dashed lines represent target values (platelets < 400 × 10^9/L; Hematocrit < 45% without phlebotomy in previous 3 months; white blood cell count < 10 × 10^9/L).
At P1-S Visit, patients switched from vial to the PFP device.
Abbreviations: % – percent; cm – centimeter; CSR – clinical study report; G – 10^9; L – liter;

2.7.1.3　　全試験を通しての結果の比較と解析

ロペグインターフェロン アルファ-2b のバイオアベイラビリティ又は同等性／同質性を評価するための臨床試験は実施しなかった。

2.7.1.4 結論

ロペグインターフェロン アルファ-2b の開発中に導入された製造プロセスの変更による原薬の評価は、ICH ガイドライン Q5E（ICH Q5E 2004）に示された原則に基づいて行った。特に、製造プロセスの変更については、厳密な同等性／同質性試験を実施した。その結果、変更された製造プロセスで製造された原薬及び製剤は、同等／同質であると判断され、ロペグインターフェロン アルファ-2b の臨床開発プログラムに導入した。なお、プロセス 2～5a で製造された原薬は、PV 患者を対象とした第 III 相試験で使用された。この変更（原薬プロセス 1～5a への変更）は、臨床試験の実施を支持するために提出した各国のすべての規制当局に受け入れられた。

PV 患者を対象としたロペグインターフェロン アルファ-2b の臨床開発プログラムで使用された製剤は、皮下投与用の注射剤（0.5 mg/mL 濃度のバイアル及び PFP 製剤）であり、PFS 製剤が市販予定製剤である。すべての有効成分及び添加剤の割合は、治験用製剤と市販予定製剤（PFS）で類似している。0.5 mg/mL 濃度の 3 mL PFP 製剤による投与の容易性、有効性及び安全性を第 III 相 PEN-PV 試験で検討し、0.5 mg/mL 濃度の 2 mL バイアル製剤（治験用製剤）と比較した。PFP 製剤から PFS 製剤への切り替えのため製造プロセス、規格及び安定性に関する同等性／同質性を検討した結果（3.2.P.5）、2 つの製剤が同等／同質であることが示されたことから、PFP 製剤から PFS 製剤へ切り替えても効果に大きな差は生じないと考えられた。

バリデートされた生体試料分析法の分析性能は、臨床試験で得られた血清検体中のロペグインターフェロン アルファ-2b 濃度の定量、ADA、NAb、及びバイオマーカーの評価において、正確、精密、かつ高感度であることが確認された。また、これらの生体試料分析法は、すべての規制要件を満たしており、臨床試験では実施時点のベストプラクティス及び規制当局のガイダンスに従って評価した。

結論として、3.2.S.3 に要約されているロペグインターフェロン アルファ-2b の分析特性と併せて、本概要に記載したデータは、第 I/II 相試験から得られた安全性及び有効性データを第 III 相試験データに橋渡しすることを支持するものである。更に、これらのデータは、製造プロセス 5a の原薬を用いて製造されたロペグインターフェロン アルファ-2b 製剤（0.5 mg/mL 濃度の 0.5 mL PFS 及び 1 mL PFS 製剤）を市販予定製剤とすることを支持するものである。

2.7.1.5 参考文献

AOP Pharmaceuticals. Besremi Summary of Product Characteristics. 2019.

Hasselbalch HC and Holmström MO. Perspectives on interferon-alpha in the treatment of polycythemia vera and related myeloproliferative neoplasms: minimal residual disease and cure? Semin. Immunopathol. 2019; 41(1):5-19.

ICH Q5E. International Council for Harmonisation Guideline: Comparability of Biotechnological/ Biological Products Subject to Changes in Their Manufacturing Process 2005.

McLornan D, Percy M and McMullin MF. JAK2 V617F: a single mutation in the myeloproliferative group of disorders. Ulster Med. J. 2006; 75(2):112-119.

Miyachi N, Zagrijtschuk O, Kang L, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of ropeginterferon alfa-2b in healthy Japanese and Caucasian subjects after single subcutaneous administration. Clin Drug Investig. 2021; 41(4):391-404.

Ropeginterferon alfa-2b
ベスレミ皮下注 250 μg シリンジ
ベスレミ皮下注 500 μg シリンジ

第 2 部 CTD の概要
2.7 臨床概要
2.7.2 臨床薬理の概要

ファーマエッセンシアジャパン株式会社

略号一覧表

略語・用語	内容
β2M	β2-microglobulin：β2-ミクログロブリン
γ	Hill coefficient：Hill 係数
ε	random effect for residual variability：残差変動の変量効果
ω^2	inter-individual variability：個体間変動
η	random effect of inter-individual error term：個体間誤差項の変量効果
σ^2	residual variability：残差変動
θ	coefficient：係数
A_c	amount in the central compartment：中央コンパートメントの薬物量
ADA	anti-drug antibodies：抗薬物抗体
AE	adverse event：有害事象
AIC	Akaike's information criterion：赤池情報量規準
ALT	alanine aminotransferase：アラニンアミノトランスフェラーゼ
AOP2014, TA-19-172	ropeginterferon alfa-2b：ロペグインターフェロン アルファ-2b
AST	aspartate aminotransferase：アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AUC	area under the curve：曲線下面積
$AUC_{0-\infty}$	AUC from time 0 to infinite time：0 時間から無限時間まで外挿した AUC
AUC_{0-tau}	AUC in a dosing interval of 2 weeks：2 週間の投与間隔における AUC
AUC_{last}	AUC from time 0 to the time of last quantifiable concentration：0 時間から最終濃度測定可能時間までの AUC
$AUEC_{last}$	area under the serum biomarker effect-time curve：最終濃度測定可能時間までの血清中バイオマーカーの効果-時間曲線下面積
BAT	best available treatment：利用可能な最良の治療法
bpm	beats per minute：1 分間当たりの拍動数
BSA	body surface area：体表面積
^{14}C	radiolabeled carbon atom：放射能で標識した炭素原子
CFB	change from baseline：ベースラインからの変化量
CHR	complete hematological response meeting the following criteria: PLT < 400 × 10^9/L; WBC < 10 × 10^9/L; HCT < 0.45 with at least 36 months of treatment : 以下の基準に合致する血液学的完全奏功 ; 投与 36 ヵ月以上で血小板数が 400 × 10^9/L 未満、白血球数が 10× 10^9/L 未満かつヘマトクリット値が 0.45 未満を達成
CHR2	CHR with at least 6 months of treatment：投与 6 ヵ月以上で CHR を達成
CHRP	CHR with phlebotomy not performed within 3 months of CHR：CHR 達成 3 ヵ月以内に瀉血が実施されなかった CHR
CHRP2	CHR2 with phlebotomy not performed within 3 months of CHR：CHR 達成 3 ヵ月以内に瀉血が実施されなかった CHR2
c/L	cells per liter：1 L 当たりの細胞数
CI	confidence interval：信頼区間
CL_{cr}	creatinine clearance：クレアチニンクリアランス
CL, CL/F	apparent clearance：見かけのクリアランス
C_{max}	maximum observed serum concentration：最高血清中濃度
C_{min}	minimum or trough concentration (also known as predose concentration)：最小又はトラフ濃度（投与前濃度としても知られている）
$C_{min}D0$	minimum or trough concentration (also known as predose concentration) on Day 0 : Day 0 における最小又はトラフ濃度（投与前濃度としても知られている）
$C_{min}D14$	minimum or trough concentration (also known as predose concentration) on Day 14 : Day 14 における最小又はトラフ濃度（投与前濃度としても知られている）
CSR	clinical study report：治験総括報告書

略語・用語	内容
Ct	last measurable serum concentration during a dosing interval：投与間隔において測定可能な最終濃度
CV	coefficient of variation：変動係数
CYP	cytochrome P450：チトクロム P450
cys	cysteine：システイン
DLT	dose limiting toxicity：用量制限毒性
$Dose_{50,H}$	hydroxyurea dose resulting in 50% of maximum reduction：最大 50%低減したヒドロキシウレアの用量
ECG	electrocardiogram：心電図
ECL	electrochemiluminescence：電気化学発光
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group：米国東海岸癌臨床試験グループ
ELISA	enzyme-linked immunosorbent assay：酵素結合免疫吸着測定
E_{max}	observed biomarker concentration：最大血清バイオマーカー反応、投与間隔中に観察された最高バイオマーカー濃度
E-R	exposure-response：曝露-反応
ESRD	end stage renal disease：末期腎不全
F	absolute bioavailability after subcutaneous administration：皮下投与時の絶対バイオアベイラビリティ
FDA	Food and Drug Administration：米国食品医薬品局
GGT	gamma glutamyl transferase：γ-グルタミルトランスフェラーゼ
GMean, GM	geometric mean：幾何平均値
HCT	hematocrit：ヘマトクリット
HCT_0	baseline hematocrit：ベースライン時の HCT
HED	human equivalent dose：ヒト等価用量
HP	hematological parameter：血液学的パラメータ
HU	hydroxyurea：ヒドロキシウレア
IC_{50}	half maximal inhibitory concentration：50%阻害濃度
ICH	International Council for Harmonisation：医薬品規制調和国際会議
ID	identification：識別番号
IIV	inter-individual variability：個体間変動
I_{max}	maximum reduction of HP due to ropeginterferon alfa-2b：ロペグインターフェロン アルファ-2b による HP の最大低下
$I_{max,HU}$	maximum reduction of HP due to hydroxyurea：HU による HP の最大低下
IFN	interferon：インターフェロン
ISR	incurred sample reanalysis
IQR	inter-quartile range：四分位範囲（75 パーセンタイル（第三四分位数）－25 パーセンタイル（第一四分位数））
IU	international unit：国際単位
JAK2	Janus kinase 2：ヤヌスキナーゼ 2
k_a	absorption rate constant：吸収速度定数
K_D	binding affinity of ropeginterferon alfa-2b to its target：ロペグインターフェロン アルファ-2b の標的への結合親和性
k_{dec}	first-order rate constant for R_{tot} change from initial value ($R_{tot,0}$) to steady-state value ($R_{tot,SS}$): R_{tot} が初期状態の値（$R_{tot,0}$）から新たな定常状態の値（$R_{tot,SS}$）までの変化の一次速度定数
k_{deg}	first-order rate constant for degradation：一次分解速度定数
k_{in}	zero-order rate constant of production of HP：HP の 0 次生成速度定数
k_{int}	first-order rate constant of elimination of the drug-target complex：薬物-標的複合体の一次消失速度定数
k_{out}	first-order rate constant of elimination of HP：HP の一次消失速度定数

略語・用語	内容
k_{syn}	zero-order rate constant for target synthesis：薬物-標的複合体の 0 次生成速度定数
LC-MS/MS	liquid chromatography-tandem mass spectrometry：液体クロマトグラフィ-タンデム質量分析
LLOQ	lower limit of quantification：定量下限
Ln	natural logarithm：自然対数
log	logarithm：常用対数
m^2	meter squared：平方メートル
Max	maximum：最大値
Min	minimum：最小値
MOF	minimum value of the objective function：最小目的関数値
mPEG	methoxypolyethylene glycol：メトキシポリエチレングリコール
MRSD	maximum recommended starting dose：最大推奨開始用量
MTD	maximum tolerated dose：最大耐用量
NA	not available：該当なし
NAb	neutralizing antibodies：中和抗体
N_{LLOQ}	number of patients with LLOQ values：LLOQ 値を有する患者数
Nmiss	number of patients with missing data：欠損データを有する患者数
NOAEL	no observable adverse effect level：無毒性量
NR	not reporingMD：報告なし
OBS	observed：観測
OAS	2' 5'-oligoadenylate synthase：2',5'-オリゴアデニル酸合成酵素
Pro	proline：プロリン
P1101	ropeginterferon alfa-2b：ロペグインターフェロン アルファ-2b
PC-VPC	prediction-corrected visual predictive check：母集団予測値で実測値を補正した VPC
PD	pharmacodynamic(s) ：薬力学
PEG	polyethylene glycol：ポリエチレングリコール
PFP	prefilled pen：プレフィルドペン
PGx	pharmacogenomic(s)：ゲノム薬理学
PK	pharmacokinetic(s)：薬物動態
P, PLT	platelet：血小板
PLT_0	baseline platelet：ベースライン時の PLT
PPK	population pharmacokinetics：母集団 PK
PV	polycythemia vera：真性多血症
Q2W	once every 2 weeks：2 週間ごとに 1 回
Q4W	once every 4 weeks：4 週間ごとに 1 回
QW	once a week：週に 1 回
qPCR	quantitative polymerase chain reaction：定量的ポリメラーゼ連鎖反応
QTcF	corrected QT interval using Fridericia's formula：Fridericia 法により補正した QTc 間隔
r^2	coefficient of determination：決定係数
R_{tot}	maximum binding capacity：最大結合量
$R_{tot,0}$	initial starting value of Rtot：R_{tot} の初期状態の値
$R_{tot,SS}$	new steady-state value of Rtot：R_{tot} の新たな定常状態の値
SAE	serious adverse event：重篤な有害事象
SD	standard deviation：標準偏差
SE	standard error：標準誤差
SEM	standard error of the mean：平均値の標準誤差
$t_{1/2}$	terminal elimination half-life：終末相における消失半減期
TEAE	treatment-emergent adverse event：治験薬投与下に発現した有害事象

略語・用語	内容
t_{lag}	absorption lag time：吸収のラグタイム
t_{max}	time to C_{max}, time to E_{max}：C_{max}到達時間、E_{max}到達時間
TMDD	target-mediated drug disposition：標的介在性の消失
TV	typical value of parameter：パラメータの代表値
V_c	central volume of distribution：中央コンパートメントの分布容積
V_d/F, V_z/F	apparent volume of distribution：見かけの分布容積
VPC	visual predictive check：視覚的事後予測性能評価
V_{ss}/F	apparent volume of distribution at steady-state：定常状態における見かけの分布容積
W, WBC	white blood cell：白血球
WBC_0	baseline white blood cell：ベースライン時の WBC
WHO	World Health Organization：世界保健機関

目次
頁目次

頁

略号一覧表 2
2.7.2 臨床薬理の概要 9
2.7.2.1 背景及び概観 9
2.7.2.2 個々の試験結果の要約 19
2.7.2.2.1 PK 19
2.7.2.2.1.1 第 I 相 A17-102 試験（日本人及び白人試験） 19
2.7.2.2.1.2 第 I 相 A09-102-P1101 試験（非日本人試験） 23
2.7.2.2.1.3 第 I 相 A17-101 試験（中国人試験） 26
2.7.2.2.1.4 第 I/II 相 PEGINVERA 試験（非日本人試験） 28
2.7.2.2.1.5 第 III 相 PROUD-PV 試験（非日本人試験） 31
2.7.2.2.1.6 第 II 相 A19-201 試験（日本人試験） 33
2.7.2.2.2 PD 34
2.7.2.2.2.1 第 I 相 A17-102 試験（日本人及び白人試験） 35
2.7.2.2.2.1.1 β2M 35
2.7.2.2.2.1.2 ネオプテリン 38
2.7.2.2.2.2 第 I 相 A09-102-P1101 試験（非日本人試験） 38
2.7.2.2.2.3 第 I 相 A17-101 試験（中国人試験） 40
2.7.2.2.2.4 第 I/II 相 PEGINVERA 試験（非日本人試験） 41
2.7.2.2.2.5 第 III 相 PROUD-PV 試験（非日本人試験） 43
2.7.2.2.2.6 第 III 相 PEN-PV 試験（非日本人試験） 43
2.7.2.2.2.7 第 IIIb 相 CONTINUATION-PV 試験（非日本人試験） 43
2.7.2.2.2.8 第 II 相 A19-201 試験（日本人試験） 45
2.7.2.2.3 PGx 47
2.7.2.2.3.1 第 I/II 相 PEGINVERA 試験（非日本人試験） 47
2.7.2.2.3.2 第 III 相 PROUD-PV 試験（非日本人試験） 48
2.7.2.2.3.3 第 IIIb 相 CONTINUATION-PV 試験（非日本人試験） 48
2.7.2.2.3.4 第 II 相 A19-201 試験（日本人試験） 49
2.7.2.2.4 薬物代謝及び消失に関する試験 49
2.7.2.2.5 薬物相互作用試験 50
2.7.2.2.5.1 ロペグインターフェロン アルファ-2b の CYP 阻害作用 50
2.7.2.2.5.2 ロペグインターフェロン アルファ-2b の時間依存性 CYP 阻害作用 51
2.7.2.2.5.3 ロペグインターフェロン アルファ-2b の CYP 誘導作用 52
2.7.2.3 全試験を通しての結果の比較と解析 54
2.7.2.3.1 PK 54
2.7.2.3.1.1 健康被験者におけるロペグインターフェロン アルファ-2b と他のペグインターフェロンの PK の比較 55
2.7.2.3.1.2 患者におけるロペグインターフェロン アルファ-2b と他のペグインターフェロンの PK の比較 57

2.7.2.3.1.3 ロペグインターフェロン アルファ-2b 及び HU の PK の比較 60
2.7.2.3.2 PD 60
2.7.2.3.3 PGx 61
2.7.2.3.4 ロペグインターフェロン アルファ-2b の PPK 61
2.7.2.3.4.1 欧米で実施された試験の PPK 解析 61
2.7.2.3.4.1.1 PPK モデル構築 62
2.7.2.3.4.1.2 母集団基本モデル 62
2.7.2.3.4.1.3 フル共変量モデル 62
2.7.2.3.4.1.4 母集団最終モデル 62
2.7.2.3.4.1.5 共変量の影響 65
2.7.2.3.4.2 日本人を含む全ての PK データを統合した PPK 解析 67
2.7.2.3.5 ロペグインターフェロン アルファ-2b の E–R 解析 73
2.7.2.3.5.1 曝露-有効性反応解析：CHR 73
2.7.2.3.5.1.1 CHR の指標 73
2.7.2.3.5.1.2 曝露の指標 74
2.7.2.3.5.1.3 ロジスティック回帰分析 74
2.7.2.3.5.2 曝露-有効性反応解析：血液学的パラメータ 77
2.7.2.3.5.2.1 血液学的パラメータの指標 77
2.7.2.3.5.2.2 曝露の指標 77
2.7.2.3.5.2.3 間接 E-R PK-PD モデル 77
2.7.2.3.5.2.4 HCT に対する間接 E-R PK-PD モデルの結果 79
2.7.2.3.5.2.5 PLT に対する間接 E-R PK-PD モデルの結果 81
2.7.2.3.5.2.6 WBC の間接 E-R PK-PD モデルの結果 83
2.7.2.3.5.2.7 HU の CHR に及ぼす影響 85
2.7.2.3.5.3 曝露-安全性反応解析 89
2.7.2.3.5.3.1 安全性の指標 89
2.7.2.3.5.3.2 曝露の指標 90
2.7.2.3.5.3.3 ロジスティック回帰分析 90
2.7.2.3.5.4 要約 92
2.7.2.3.6 ロペグインターフェロン アルファ-2b の用法・用量の設定根拠 93
2.7.2.3.6.1 *in vivo* における非臨床薬力学データ 93
2.7.2.3.6.2 臨床薬理、有効性及び安全性の要約 95
2.7.2.3.6.3 PPK 解析及び E-R 解析 96
2.7.2.3.7 PK、PD 又は免疫原性のデータの不整合 96
2.7.2.4 その他の評価 97
2.7.2.4.1 ロペグインターフェロン アルファ-2b の ECG パラメータに対する影響 97
2.7.2.4.1.1 第 III/IIIb 相試験 PROUD/CONTINUATION/PEN の併合解析 97
2.7.2.4.1.2 第 I/II 相 PEGINVERA 試験 99
2.7.2.4.1.3 PV 患者を対象とした臨床試験で報告された ECG 由来異常 100
2.7.2.4.1.4 第 II 相 A19-201 試験 100
2.7.2.4.1.5 第 I 相 A09-102-P1101 試験 101

2.7.2.4.1.6 第 I 相 A17-102 試験 101
2.7.2.4.1.7 第 I 相 A17-101 試験 101
2.7.2.4.2 ロペグインターフェロン アルファ-2b の免疫原性 101
2.7.2.5 結論 104
2.7.2.5.1 PK 104
2.7.2.5.2 PD 105
2.7.2.5.3 PGx 105
2.7.2.5.4 薬物相互作用 105
2.7.2.5.5 免疫原性 105
2.7.2.5.6 QT 間隔延長を含む ECG パラメータ 106
2.7.2.5.7 ロペグインターフェロン アルファ-2b の用法及び用量の設定根拠 106
2.7.2.5.8 E-R 解析 106
2.7.2.5.8.1 有効性に関する E-R 解析 106
2.7.2.5.8.2 安全性に関する E-R 解析 106
2.7.2.6 参考文献 107

2.7.2 臨床薬理の概要

2.7.2.1 背景及び概観

ロペグインターフェロン アルファ-2b（P1101、PEG P-IFN-2b、PEG-Proline-IFN-α-2b 又は AOP2014 とも言う）は、症候性の脾腫を伴わない成人真性多血症（PV）の治療薬として開発中である。ロペグインターフェロン アルファ-2b は、欧州連合において BESREMI®の名称で上市されている（2019 年 2 月 15 日に製造販売承認を取得）[AOP Pharmaceuticals, 2019]。ロペグインターフェロン アルファ-2b は皮下注射用製剤である。推奨開始用量は 100 µg（別の細胞減少療法で治療中の患者では 50 µg）とし、用量は個別に調整しながら漸増し、2 週間ごとに 50 µg ずつ徐々に増量する（並行して他の細胞減少療法では、適切に徐々に減量する）。最大推奨用量は、500 µg を 2 週間ごとに 1 回注射とする。

ロペグインターフェロン アルファ-2b は、ヒト遺伝子組換えプロリン-インターフェロン α-2b タンパクと二分岐型メトキシポリエチレングリコール（mPEG）重合体を 1 対 1 のモル比で結合したものである。平均分子量は約 60 kDa で、そのうちポリエチレングリコール（PEG）部分は約 40 kDa を占める。その作用機序は、インターフェロン α が膜貫通型インターフェロン α 受容体に結合することで細胞作用を発揮し、その結果、抗増殖作用、アポトーシス促進作用、抗血管新生作用及び免疫調節作用がもたらされる[Hasselbalch HC and Holmström MO, 2019]。これらの作用が、PV におけるインターフェロン α の治療効果に関与していると考えられる。更に、インターフェロン α は、PV 患者の 65～97%に存在するヤヌスキナーゼ 2（JAK2）V617F アレルバーデン（遺伝子変異割合）を低下させる[McLornan D, 2006]。

本概要では、ロペグインターフェロン アルファ-2b の臨床薬理に関する知見を要約する。本概要は、個々の試験結果の要約（2.7.2.2）、全試験を通しての結果の比較と解析（2.7.2.3）、その他の評価（2.7.2.4）及び結論（2.7.2.5）の 4 つの主要な要素で構成されている。2.7.2.2 では、健康被験者又は PV 患者を対象に実施した第 I/II/III 相試験における薬物動態（PK）、薬力学（PD）及びゲノム薬理学（PGx）の結果を要約する（2.7.2.2.1、2.7.2.2.2 及び 2.7.2.2.3）。これらの試験から、(1)母集団 PK（PPK）解析及び曝露-反応（E-R）解析、(2)探索的 PD 及びバイオマーカーの評価、(3)PV 患者を特徴づける遺伝子変異（JAK2V617F : JAK2）の測定、(4)用量の設定根拠などのデータが得られた。2.7.2.2.4 では、薬物代謝、推定代謝経路及び消失経路について示す。2.7.2.2.5 では、ロペグインターフェロン アルファ-2b の薬物相互作用について記載する。

各試験の結果及び文献情報との比較を 2.7.2.3 に要約する。2.7.2.3.1 ではロペグインターフェロン アルファ-2b の PK パラメータの試験間比較を示し、2.7.2.3.1.1 には健康被験者における他の PEG 化インターフェロンとの比較、2.7.2.3.1.2 には患者間での比較、2.7.2.3.1.3 にはヒドロキシウレア（HU）との比較について記載する。PD 及び PGx については、それぞれ 2.7.2.3.2 及び 2.7.2.3.3 で比較する。ロペグインターフェロン アルファ-2b の PPK 解析結果を 2.7.2.3.4 に要約する。PPK 解析では、一次吸収速度定数（k_a）、中央コンパートメントからの線形消失及び標的介在性の消失（TMDD）が並立する皮下投与による 1 コンパートメント TMDD モデルを用いて、PV 患者におけるロペグインターフェロン アルファ-2b の PK を記述できた。また、PK に対する連続変数及びカテゴリカル変数の影響、ロペグインターフェロン アルファ-2b の PK に及ぼす疾患の状態の影響及び特定の対象集団におけるロペグインターフェロン アルファ-2b の PK についても、2.7.2.3.4 で要約する。E-R 解析（2.7.2.3.5）については、非線形 Hill 関数を用いたロジスティック回帰モデルを用いて、ロペグインターフェロン アルファ-2b の曝露と主要な有効性評価項目である血液学的完全奏功（CHR）の関係を記述し、有効性に関する E-R 関係に及ぼす共変量の影響を 2.7.2.3.5.1

に記載する。間接反応モデルによる E-R 解析を用いて、ロペグインターフェロン アルファ-2b の曝露と個々の血液学的パラメータ（ヘマトクリット［HCT］値、血小板［PLT］数及び白血球［WBC］数）との関連性について、これらの E-R 関係に及ぼす共変量の影響を記載する（2.7.2.3.5.2）。また、ロペグインターフェロン アルファ-2b の曝露と主要な安全性評価項目（関心のある有害事象［AE］）との関係についても、共変量の影響を含めて線形ロジスティック回帰モデルを用いて検討し、2.7.2.3.5.3 に記載する。ロペグインターフェロン アルファ-2b の用法・用量の設定根拠は、2.7.2.3.6 に要約する。PK、PD 又は免疫原性のデータの不整合について 2.7.2.3.7 に示す。心電図（ECG）パラメータに対するロペグインターフェロン アルファ-2b の影響及び免疫原性の検討を 2.7.2.4 に記載する。最後に、ロペグインターフェロン アルファ-2b の臨床薬理の結論を 2.7.2.5 に要約する。

健康被験者又は PV 患者におけるロペグインターフェロン アルファ-2b の臨床薬理の評価に寄与した臨床試験の概要を表 2.7.2-1 に示す。また、ロペグインターフェロン アルファ-2b の臨床薬理プロファイルの特徴を表 2.7.2-2 に示す。

表 2.7.2-1　ロペグインターフェロン アルファ-2b の臨床試験の概要及び臨床薬理プロファイル評価への貢献

Study Number [Location in M5] Design and Population	Study Therapy	Number of Treated Subjects	Design of Clinical Pharmacology Related Component of Study	Contribution to Clinical Pharmacology	区分 [実施地域] (民族)
A17-102 [5.3.3.1.1] Phase 1 bridging study to investigate and compare the safety, tolerability, pharmacokinetics and pharmacodynamics of four single ascending doses of ropeginterferon alfa-2b (P1101) in healthy Japanese and healthy Caucasian subjects.	Ropeginterferon alfa-2b: 100 µg, 200 µg, or 300 µg, SC	Ropeginterferon alfa-2b: N=18 Japanese N=18 Caucasians	Pharmacokinetics (PK): predose, and at 1, 3, 6, 9, 12, 24, 36, 48, 72, 96, 120, 144, 168, 192, 240, 288, 336, 504, and 672 h postdose. Pharmacodynamics (PD): predose, and at 24, 36, 48, 72, 96, 120, 168, 240, 336, 504, and 672 h postdose. Immunogenicity (ADA): predose and at 24, 144, 336 and 672 hours post-dose.	PK, PD, ADA, PPK	評価資料 [オーストラリア] (日本人、白人)
A09-102-P1101 [5.3.3.1.3] Phase I, randomized double-blind, active control, single dose escalation study of PEG P-IFN-2b (P1101) in healthy adult male subjects.	Ropeginterferon alfa-2b: 24 µg, 48 µg, 90 µg, 180 µg, 225 µg, or 270 µg SC PEGASYS® (peginterferon alfa-2a): 180 µg SC	Ropeginterferon alfa-2b: N=36 PEGASYS® (peginterferon alfa-2a): N=12	PK: predose, and at 1, 3, 6, 9, 12, 16, 24, 36, 48, 72, 96, 120, 144, 168, 192, 240, 288, 336, 504, and 672 h post dose. PD: predose and at 24, 48, 72, 96, 120, 168, 240, 336, 504, and 672 h post dose. ADA: predose and 336, and 672 h post dose.	PK, PD, ADA, PPK	参考資料 [カナダ] (非日本人)
A17-101 [5.3.3.1.2] Phase I positive control study to compare the safety, tolerability, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of 3 single ascending dose of ropeginterferon alfa-2b (P1101) vs. PEGASYS® 180 µg dose in healthy Chinese adult subjects.	Ropeginterferon alfa-2b: 90 µg, 180 µg, 270 µg, or 180 µg SC PEGASYS® (peginterferon alfa-2a): 180 µg SC	Ropeginterferon alfa-2b: N=30 PEGASYS® (peginterferon alfa 2a): N=10	PK: predose, and 1, 3, 6, 9, 12, 24, 36, 48, 72, 96, 120, 144, 192, 240, 336, 504, and 672 h post dose. PD: predose and 24, 48, 72, 96, 144, 240, 336, 504, and 672 h post dose. ADA: predose, and 336, and 672 h post dose.	PK, PD, ADA, PPK	参考資料 [中国] (中国人)
PEGINVERA [5.3.5.2.3] Phase 1/2 open-label, prospective, multicenter, dose escalation study to determine the maximum tolerated dose and to assess the safety and efficacy of P1101, PEG-prolineinterferon α-2b in patients with polycythemia vera Stage 1: establish MTD based on a 3 + 3 dose escalation design with three patients per cohort.	Stage 1: Ropeginterferon alfa-2b inter-patient dose escalation 2 doses 2 weeks apart 50 µg, 100 µg, 150 µg, 250 µg, 300 µg, 360 µg, 450 µg, or 540 µg SC	Stage 1: N=25 Stage 2: N=51 (25 from Stage 1 plus 26 new patients)	Stage 1 PK: None Stage 2 PK: predose and trough concentration; predose, and at 72, 120, 144, 192, 240, 288, and 336 h post dose after the 5th consecutive stable dose. Stage 2 PK patients who switched from Q2W to Q4W after 12 months: trough concentration Q4W for the next 3 visits after the 5th consecutive stable dose. Stage 2 PD: predose, and at 72, 120, 144, 192, 240, 288, and 336 h post dose after the 5th consecutive stable dose.	PK, PD, ADA, PGx, PPK, E-R	評価資料 [オーストリア] (非日本人)

Ropeginterferon alfa-2b

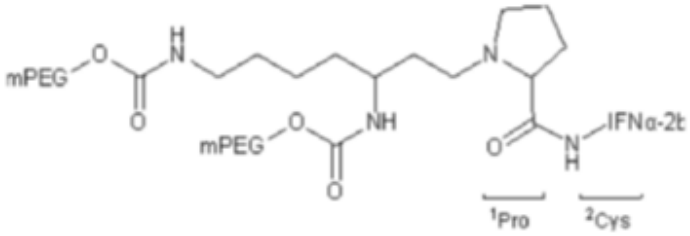
Study Number [Location in M5] Design and Population	Study Therapy	Number of Treated Subjects	Design of Clinical Pharmacology Related Component of Study	Contribution to Clinical Pharmacology	区分 [実施地域] (民族)
Stage 2: determine long-term efficacy and safety at individually adjusted optimum dose levels.	Stage 2: Ropeginterferon alfa-2b intra-patient dose titration every 2 weeks up to individual MTD SC (For HU-pretreated patients, PO dose of HU tapered until complete discontinuation by Week 13 onwards)		ADA: predose (Week 0) and every 8 weeks till Week 50 in the first year; biannually in years 2 to 6. Pharmacogenomics (PGx): predose, Week 18, and Week 34.		
PROUD-PV [5.3.5.1.1] Phase 3 randomized, open-label, multicenter, controlled, parallel arm, study assessing the efficacy and safety of AOP2014 (ropeginterferon alfa-2b) vs. hydroxyurea in patients with polycythemia vera.	Ropeginterferon alfa-2b: 50 µg starting dose SC for patients switching from HU to ropeginterferon alfa-2b; dose of HU PO tapered until discontinuation by Week 13 100 µg starting dose SC for HU-naïve patients Intra-patient dose titration every 2 weeks to the highest dose of 500 µg every 2 weeks or individual MTD Hydroxyurea: PO dose titration 500 mg to 3000 mg every day or individual MTD	Ropeginterferon alfa-2b: N=127 Hydroxyurea: N=127	PK: predose and trough concentration every 3 months and at safety follow-up visit. ADA: predose, Week 4, and every 3 months and at safety follow-up visit. PGx: predose and every 6 months.	PK, ADA, PGx, PPK, E-R	評価資料 [国際共同] (非日本人)
PEN-PV [5.3.5.2.3] Phase 3 open-label, single arm, study to assess the self-administration of AOP2014 (ropeginterferon alfa-2b) using a pre-filled pen, developed for the treatment of polycythemia vera patients.	Ropeginterferon alfa-2b: SC dosage scheme based on achieving optimal disease response or individual MTD (50 to 500 µg every 2 weeks) for 12 weeks	Ropeginterferon alfa-2b: N=36	PK: not collected. ADA: Week 12 and safety follow-up visit. PGx: Week 12 and safety follow-up visit.	ADA, PGx, E-R	参考資料 [国際共同] (非日本人)
CONTINUATION-PV [5.3.5.1.2] Phase 3b open-label, multicenter, study assessing the long-term efficacy and safety of AOP2014 (ropeginterferon alfa-2b) and best available treatment (BAT) in patients with polycythemia vera who previously participated in the PROUD-PV study.	Ropeginterferon alfa-2b: SC dosage scheme based on achieving optimal disease response or individual MTD (50 to 500 µg every 2, 3, or 4 weeks) as determined in the PROUD-PV and PEN-PV studies	Ropeginterferon alfa-2b: N=95 BAT: N=76	PK: not collected. ADA: Visit 1, every 3 months, 3 and 6 months after the last dose. PGx: Visit 1, every 3 months, and at end of treatment visit/premature discontinuation visit.	ADA, PGx, E-R	評価資料 [国際共同] (非日本人)

Study Number [Location in M5] Design and Population	Study Therapy	Number of Treated Subjects	Design of Clinical Pharmacology Related Component of Study	Contribution to Clinical Pharmacology	区分 [実施地域] (民族)
	BAT: patients who participated in the HU arm of the PROUD-PV study				
A19-201 [5.3.5.2.1] Phase 2 single arm study of efficacy and safety of P1101 for polycythemia vera (PV) patients for whom the current standard of treatment is difficult to apply.	Ropeginterferon alfa-2b: SC dosage scheme based on achieving optimal disease response or individual MTD or individual MTD (50 to 500 µg every 2 weeks)	Ropeginterferon alfa-2b: N=29	PK: predose and 48, 96, and 168 h post dose at Week 0, and Week 28. Trough PK samples were collected at every visit. PD: predose, and at Week 0, 12, 24, 36, and 52. ADA: Week 0 (7 days after the initial dose), Week 4, 12, 24, 36, and 52. PGx: Week 0, 12, 24, 36, and 52.	PK, PD, ADA, PGx, PPK,	評価資料 [日本] (日本人)

Source: A09-102-P1101 CSR, PEGINVERA CSR, PROUD-PV CSR, PEN-PV CSR, CONTINUATION-PV CSR, A17-101 CSR, A17-102 CSR, A19-201 CSR

Abbreviations: µg – microgram; ADA – anti-drug antibodies; AOP2014 – ropeginterferon alfa-2b; BAT – best available treatment; CSR – clinical study report; E-R – exposure-response; HU – hydroxyurea; IFN – interferon; mg – milligram; MTD – maximum tolerated dose; N – number of patients or subjects; P – proline; P1101 – ropeginterferon alfa-2b; PD – pharmacodynamic(s); PEG – polyethylene glycol; PGx – pharmacogenomic(s); PK – pharmacokinetic(s); PO – per os (oral); PPK – population pharmacokinetics; PV – polycythemia vera; Q2W – once every 2 weeks; Q4W – once every 4 weeks

表 2.7.2-2　ロペグインターフェロン アルファ-2b の臨床薬理の特徴

ロペグインターフェロン アルファ-2b の臨床薬理の特徴	
一般情報	
化学構造及び主な物理化学的特性	ロペグインターフェロン アルファ-2b は、遺伝子組換え DNA 技術により大腸菌細胞内で生産される。40 kDa の二分岐型メトキシポリエチレングリコール（mPEG）重合体が、ヒトインターフェロンアルファ-2b タンパクの N 末端プロリンに共有結合している。平均分子量は約 60 kDa であり、そのうちポリエチレングリコール（PEG）部位は約 40 kDa を構成する。活性部位はインターフェロンアルファ-2b であり、PEG 化することにより原薬の生体内消失半減期が延長する。 ロペグインターフェロン アルファ-2b の化学構造式 
適応症	ロペグインターフェロン アルファ-2b は、成人真性多血症（PV）における単剤療法を適応とする。
投与経路、剤形及び含量	皮下投与 0.5 mg/mL 濃度を 1 mL の容量のプレフィルドシリンジに充填した注射用液
作用機序	ロペグインターフェロン アルファ-2b のインターフェロン α-2b 部分は、この薬剤の治療効果をもたらす。インターフェロン α は、膜貫通型のインターフェロン α 受容体に結合することで細胞作用を発揮し、その結果、抗増殖作用、プロアポトーシス作用、抗血管新生作用及び免疫調節作用がもたらされる[Hasselbalch HC and Holmström MO, 2019]。これらの作用が、PV におけるインターフェロン α の治療効果に関与していると考えられる。更に、インターフェロン α は、PV 患者の 65～97%に存在する JAK2V617F アレルバーデンを低下させる[McLornan D, 2006]。
用量及び有害事象	
治療用量及び曝露量	漸増期 用量は個別に漸増し、推奨開始用量は 100 µg（別の細胞減少療法を受けている患者では 50 µg）とする。用量は、血液学的パラメータの安定化（HCT 値 < 45%、PLT 数 < 400 × 10^9/L、WBC 数 < 10 × 10^9/L）が得られるまで、2 週間ごとに 50 µg ずつ徐々に漸増する（並行して、別の細胞減少療法も適宜、徐々に減量する）。最大推奨用量は 500 µg を 2 週間ごとに 1 回皮下注射する。 維持期 血液学的パラメータが安定化する用量は、2 週間の投与間隔で 1.5 年間以上維持すること。その後は、患者の状態に応じて用量を調節したり、投与間隔を 4 週間ごとに延長できる。 健康被験者 非日本人健康被験者に最高単回用量 270 µg（N = 5）を皮下投与したときの C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ の幾何平均値（%CV）は、それぞれ 23.8 ng/mL（31%）及び 6064.3 ng•h/mL（31%）であった。 日本人健康被験者に最高単回用量 300 µg（N = 6）を単回皮下投与したときの C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ の幾何平均値（%CV）は、それぞれ 38.5 ng/mL（47%）及び 7750 ng•h/mL（17%）であった。

	非日本人 PV 患者 450 μg（N＝5）を 2 週間ごとに 1 回反復皮下投与したときの定常状態における C_{max} 及び AUC_{last} の幾何平均値（%CV）は、それぞれ 43.98 ng/mL（5.0%）及び 12040.8 ng•h/mL（3.9%）であり、最高用量 540 μg（N＝2）では、それぞれ 32.19 ng/mL（4.2%）及び 7560.0 ng•h/mL（3.9%）であった。	
最大耐容量	カニクイザルに 540μg を 2 週間ごとに 1 回投与した 2 週間及び 4 週間反復投与毒性試験において、NOAEL はそれぞれ 0.675 mg/kg 及び 6.75 mg/kg であった。	
主な有害事象	5%以上の患者で治験薬投与下に発現した有害事象（TEAE）：血小板減少症、白血球減少症、貧血、疲労、インフルエンザ様疾患、発熱、GGT 増加、ALT 増加、AST 増加、肝酵素上昇、関節痛、筋肉痛、無力症及びそう痒症 5%以上の患者で減量に至った TEAE：血小板減少症、白血球減少症及び GGT 増加 5%以上の患者で投与中断に至った TEAE：なし 用量又は曝露に関連する有害事象：E-R 関係の解析を参照。 初回及び 2 回目の用量変更までの時間（中央値）と変更理由：2.7.4 参照	
薬物動態学的特性		
臨床試験で検討した用量又は曝露量	単回皮下投与	非日本人健康被験者：24～270 μg の用量範囲 C_{max} の幾何平均値（%CV）：1.73 (29%)～23.8 (31%) ng/mL $AUC_{0-\infty}$ の幾何平均値（%CV）：356.5 (36%)～6064.3 (31%) ng•h/mL 日本人健康被験者：100～300 μg の用量範囲 C_{max} の幾何平均値（%CV）：7.84 (48%)～38.51 (47%) ng/mL $AUC_{0-\infty}$ の幾何平均値（%CV）：1729 (64%)～7750 (17%) ng•h/mL PV 患者：該当なし
	反復皮下投与	健康被験者：該当なし 非日本人 PV 患者：50～540 μg を 2 週間ごとに 1 回投与： C_{max} の幾何平均値：2.33～32.19 ng/mL AUC_{last} の幾何平均値：664.8～12040.8 ng•h/mL 日本人 PV 患者：50 又は 100～500 μg を 2 週間ごとに 1 回投与： C_{max} の平均値：4.44～50.3 ng/mL AUC_{last} の平均値：828～14700 ng•h/mL
PK の線形用量範囲	非日本人健康被験者： 24～270 μg の用量範囲で、C_{max} はほぼ用量比例的に増加し、$AUC_{0-\infty}$ は用量比を上回る増加を示した。 日本人健康被験者： 100～300 μg の用量範囲で C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ は用量比を上回る増加を示した。 非日本人 PV 患者： 50～540 μg の用量範囲で、C_{max}、C_{min} 及び AUC_{last} は用量増加に伴って増加した。	
定常状態における蓄積性	用量漸増法を実施したため該当しない	
代謝物	該当なし（本剤はバイオテクノロジー応用医薬品である）（下記の「代謝」の項参照）	
吸収	バイオアベイラビリティ	該当なし
	t_{max}	非日本人健康被験者：24～270 μg の用量範囲で t_{max} の中央値は約 3～4 日 日本人健康被験者：100～300 μg の用量範囲で t_{max} の中央値は約 5 日

		非日本人 PV 患者：50～540 μg の用量範囲で、t_{max} の中央値は 3～6 日 日本人 PV 患者：50～500 μg の用量範囲で、t_{max} の中央値は 4～7 日
分布	V_d/F	非日本人健康被験者：24～270 μg の用量範囲で V_d/F の平均値は 4.35～7.79 L 日本人健康被験者：100～300 μg の用量範囲で V_d/F の平均値は 2.78～4.85 L 非日本人 PV 患者：PPK 解析の推定値は 5.01 L
	蛋白結合率（%）	該当なし（本剤はバイオテクノロジー応用医薬品である）
	血液／血漿分配比	該当なし（本剤はバイオテクノロジー応用医薬品である）
消失	経路	該当なし（下記の「代謝」の項参照）
	半減期	非日本人健康被験者：24～270 μg の用量範囲で平均 $t_{1/2}$ は約 3～5 日 日本人健康被験者：100～300 μg の用量範囲で平均 $t_{1/2}$ は約 3 日 非日本人 PV 患者：50～540 μg の用量範囲で、2 週間ごとに 1 回反復皮下投与したときの平均 $t_{1/2}$ は約 6～10 日 日本人 PV 患者：50～500 μg の用量範囲で、2 週間ごとに 1 回反復皮下投与したときの平均 $t_{1/2}$ は約 3～17 日 代謝物の平均値：該当なし
	CL/F	非日本人健康被験者：24～270 μg の用量範囲で平均 CL は 1.11～2.60 L/day 日本人健康被験者：100～300 μg の用量範囲で平均 CL は 0.80～1.55 L/day 非日本人 PV 患者：PPK 解析の推定値は 1.12 L/day
代謝	該当なし ロペグインターフェロン アルファ-2b の代謝について、十分に解明されていない。インターフェロンアルファ-2b が高分子量（40 kDa）の二分岐型メトキシポリエチレングリコール重合体に結合していることが、非ペグ化インターフェロンと比較して消失半減期が異なる主な理由と考えられる。	
トランスポーター	該当なし	
内因性要因	年齢	非日本人高齢者：年齢範囲 20～85 歳（平均 54.3 歳）。PPK 解析に基づくと、65 歳未満と 65 歳以上で、曝露パラメータの差は約 6%以下、モデルパラメータの差は約 17%以下であった。
		小児 本剤は小児への投与経験がないため該当しない。
	性別	非日本人：男性 118 例、女性 82 例 PPK 解析に基づくと、定常状態におけるロペグインターフェロン アルファ-2b の曝露の男女差は 27%未満、個体別ポストホック PK パラメータ推定値の差も 15%未満であった。これらの結果を総合すると、性別によるロペグインターフェロン アルファ-2b の用量調整は必要ないと考えられる。
	人種	白人 196 例、黒人 3 例、アジア人 1 例 被験者の大半が白人であったため、PPK 解析の結果は不確かである。
	肝機能障害	ALT は 4～107 U/L（平均 26.3 U/L）、AST は 2～49 U/L（平均 24.2 U/L）であった。

		PPK 解析に基づくと、ALT/AST は CL/F、V_c/F 及び k_a に影響を与えなかった。これまでに実施された試験では、軽度、中等度及び重度の肝機能障害患者の組入れ数が不十分であった。しかし、慎重な用量漸増法と、ロペグインターフェロン アルファ-2b の毒性の兆候や症状、血液学的反応を注意深く観察することにより、PK や曝露に影響を及ぼす可能性はあるものの、肝機能障害がロペグインターフェロン アルファ-2b の有効性又は安全性に及ぼす影響を最小限に抑えることができ、肝機能障害患者にロペグインターフェロン アルファ-2b を安全に投与できると考えられる。
	腎機能障害	クレアチニンクリアランス（CL_{cr}）は 23.9～152 mL/min/1.73 m^2（平均 75.5 mL/min/1.73 m^2）であり、CL_{cr} が 29 mL/min/1.73 m^2 以下の被験者は 1 例のみであった。 PPK 解析に基づくと、ロペグインターフェロン アルファ-2b の見かけの線形クリアランスと CL_{cr} の間に明らかな関連性は認められなかった。したがって、軽度又は中等度の腎機能障害患者に対して、用量調整は必要ない。高度の腎機能障害（CL_{cr} が 29 mL/min/1.73 m^2 以下）者（末期腎不全患者又は腎代替療法を必要とする患者を含む）については、これまでに実施された試験では十分な数の被験者が組み入れられておらず、この対象集団における用量調整の必要性について何らかの注意喚起をすることはできない。しかし、慎重な用量漸増と、ロペグインターフェロン アルファ-2b の毒性の兆候や症状、血液学的反応を注意深く観察することにより、PK 及び曝露に対して影響する可能性はあるものの、高度の腎機能障害がロペグインターフェロン アルファ-2b の有効性及び／又は安全性に及ぼす影響を最小限に抑えることができ、ESRD や血液透析患者を含む腎機能障害患者にロペグインターフェロン アルファ-2b を安全に投与できると考えられる。
	体重	体重は 48.6～125 kg（平均 76.7 kg）であった。 PPK 解析に基づくと、体重は CL/F、V_c/F、k_a 及び定常状態における曝露に影響を及ぼさず、PV 患者においてロペグインターフェロン アルファ-2b の体重に依存しない固定用量（μg/kg ではなく μg）による投与が支持された。
外的要因	薬物相互作用（制酸剤を含む）	ヒト肝ミクロソーム中の CYP1A2、CYP2A6、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6、CYP2E1 及び CYP3A4 に対する直接的な CYP 酵素阻害作用は認められなかった。 ヒト初代培養肝細胞における CYP1A2、CYP2B6 及び CYP3A4 の誘導作用は認められなかった。CYP2A6 酵素活性が 37.3%低下したことから、時間依存的な阻害作用が示唆された。 制酸剤の影響：本剤は皮下投与であるため、該当しない。
	食事の影響	本剤は皮下投与であるため、該当しない。
PPK 解析	健康被験者及び PV 患者にロペグインターフェロン アルファ-2b を皮下投与したときの血清中濃度推移を解析するために、標的介在性の消失を伴う 1 コンパートメント PPK モデルを構築した。モデルパラメータに対する共変量（患者背景及び体格、臨床検査値、腎機能推定値及び疾患関連因子）の影響を検討した。	

薬力学的特性	
PD 試験：QT 間隔への影響、受容体占有率、バイオマーカー	PD 試験では、健康被験者及び PV 患者における QT 間隔、健康被験者における 2',5'-オリゴアデニル酸合成酵素（OAS）活性、ネオプテリン濃度及びβ2-ミクログロブリン濃度（β2M）並びに PV 患者における血液学的パラメータ（HCT、PLT 及び WBC）に対するロペグインターフェロン アルファ-2b の影響を検討した。 QT 間隔延長：健康被験者及び PV 患者では影響は認められなかった。 OAS 活性、ネオプテリン濃度及びβ2M 濃度は、健康被験者では用量依存的に誘導された。限られたデータではあるが、ネオプテリン又は OAS の濃度と治験薬の用量に明らかな傾向はないことが示唆され、PV 患者において蓄積作用の傾向は認められなかった。 間接反応 E-R PK-PD モデルを用いて、共変量の影響を含めて、ロペグインターフェロン アルファ-2b の曝露と各血液学的パラメータとの関係を検討した。
E-R 関係の解析	非線形 Hill 関数を用いたロジスティック回帰モデルを用いて、ロペグインターフェロン アルファ-2b の曝露（$AUC_{0\text{-}tau}$）と、主要な有効性評価項目である CHR との関係を、E-R 関係に及ぼす共変量の影響を含めて検討した。線形ロジット関数を用いたロジスティック回帰モデルを用いて、ロペグインターフェロン アルファ-2b の曝露（C_{min}）と PLT 減少症及び GGT 増加との関係を検討した。その他の安全性評価項目では、臨床的に意味のある関係はなかった。
ゲノム薬理学的特徴	
遺伝子検査	JAK2 アレルバーデン（遺伝子変異割合）はベースラインから低下した。総じて、ロペグインターフェロン アルファ-2b は、対照薬（HU 又は BAT）よりも JAK2 アレルバーデン（遺伝子変異）を根絶した。

Source: 3.2.S, Various Sections in 2.7.2, 2.7.4

Abbreviations: β2M – β2-microglobulin; µg – microgram; % – percent; $AUC_{0\text{-}\infty}$ – area under the curve from time 0 to infinite time; $AUC_{0\text{-}tau}$ – AUC in a dosing interval of 2 weeks; ALT – alanine aminotransferase; AST – aspartate aminotransferase; BAT – best available treatment; CHR – complete hematological response; CLcr – creatinine clearance; CL/F – apparent clearance; C_{max} – maximum observed concentration; C_{min} – trough concentration; CV – coefficient of variation; CYP – cytochrome P450; cys – cysteine; DNA – deoxyribonucleic acid; E-R – exposure-response; ESRD – end stage renal disease; GGT – gamma glutamyl transferase; h – hour; HCT – hematocrit; HU – hydroxyurea; JAK2 – Janus kinase 2; k_a – absorption rate constant; mPEG – methoxypolyethylene glycol; NOAEL – no observable adverse effect level; OAS – 2' 5'-oligoadenylate synthase; PD – pharmacodynamic(s); PK – pharmacokinetic(s); PLT – platelet; PPK – population PK; Pro – proline; PV – polycythemia vera; TEAE – treatment-emergent adverse event; t_{max} – time to C_{max}; U – unit; V_c/F – central volume of distribution; WBC – white blood cell

2.7.2.2 個々の試験結果の要約

ロペグインターフェロン アルファ-2b の各結果について、PK は 2.7.2.2.1、PD は 2.7.2.2.2 及び PGx は 2.7.2.2.3 に示す。ロペグインターフェロン アルファ-2b の薬物代謝の評価は 2.7.2.2.4 に、薬物相互作用は 2.7.2.2.5 に記載する。

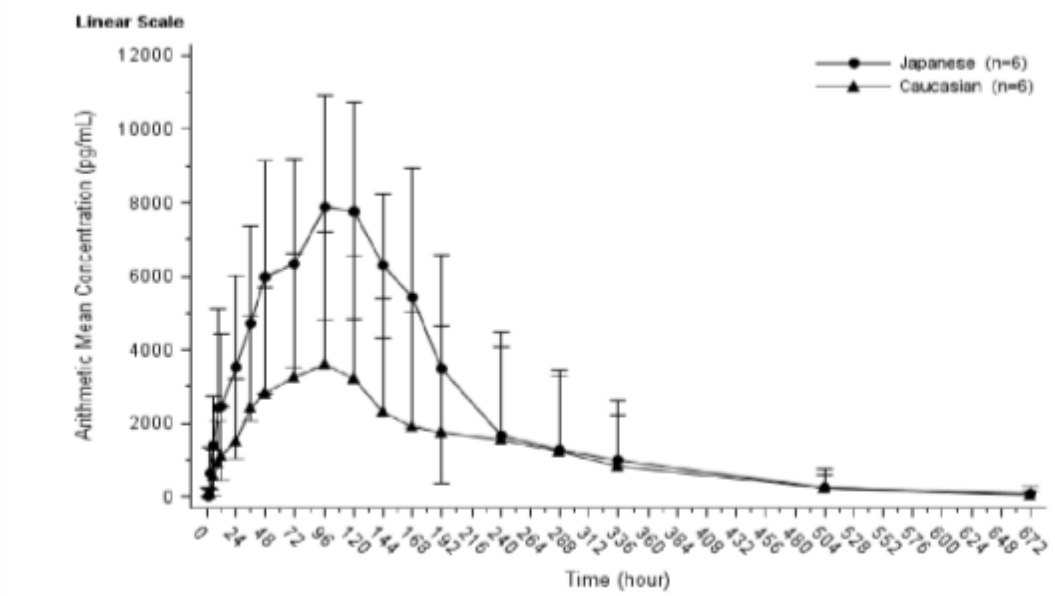
2.7.2.2.1 PK

2.7.2.2.1.1 第 I 相 A17-102 試験（日本人及び白人試験：5.3.3.1.1）

A17-102 試験は、日本人及び白人健康成人被験者を対象に 4 用量群のロペグインターフェロン アルファ-2b（P1101）を単回漸増投与したときの安全性、忍容性、PK 及び PD を比較検討する第 I 相試験であった。試験の概要を表 2.7.2-1 に示す。本試験はオーストラリアの 2 つの医療機関で実施された。日本人及び白人健康被験者において、ロペグインターフェロン アルファ-2b の皮下投与による 4 用量（100、200、300 及び 450 µg）の単回漸増投与を計画したが、450 µg 以上の用量は健康被験者で副作用が生じるリスクが考えられたため、治験依頼者の安全性上の判断から最大用量（450 µg）を投与する最終コホートは中止された。健康被験者にロペグインターフェロン アルファ-2b の 450 µg を投与することの安全性上の懸念は、インターフェロン製剤（一般的なアゴニスト製剤）でよく見られる事例に基づくものである。試験の主要目的は、2 つの民族（日本人及び白人健康被験者）における PK、PD 及び安全性プロファイルの類似性を確認することであり、3 用量（100、200 及び 300 µg）のデータから目的は達成できたと考えられた。最終的に健康被験者 36 例（日本人 18 例、白人 18 例）がロペグインターフェロン アルファ-2b の単回皮下投与を受けた。各用量群で日本人健康被験者と白人健康被験者の年齢（± 10 歳）及び BMI（± 20%）をマッチングさせた。

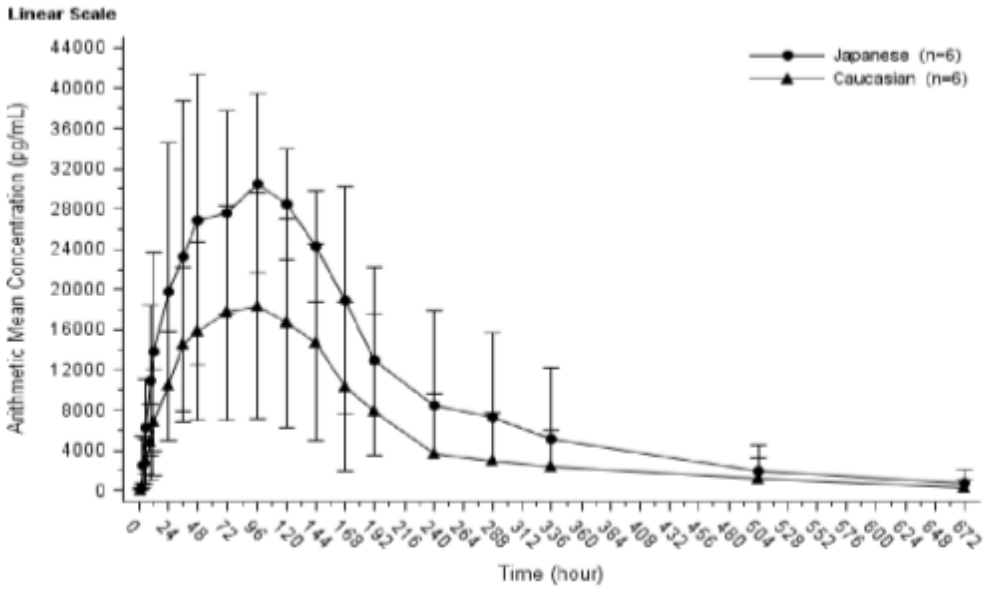
ロペグインターフェロン アルファ-2b の平均血清中濃度推移を図 2.7.2-1、図 2.7.2-2 及び図 2.7.2-3 に、得られた PK パラメータを表 2.7.2-3 に示す。3 用量（100、200 及び 300 µg）を皮下投与したときのロペグインターフェロン アルファ-2b の平均血清中濃度は、ほとんどの期間で日本人被験者の方が白人被験者に比べて高かった。

図 2.7.2-1　ロペグインターフェロン アルファ-2b を 100 μg の用量で単回皮下投与したときの民族別のロペグインターフェロン アルファ-2b の平均（±標準偏差［SD］）血清中濃度推移（線形目盛）（A17-102 試験：PK 解析対象集団）



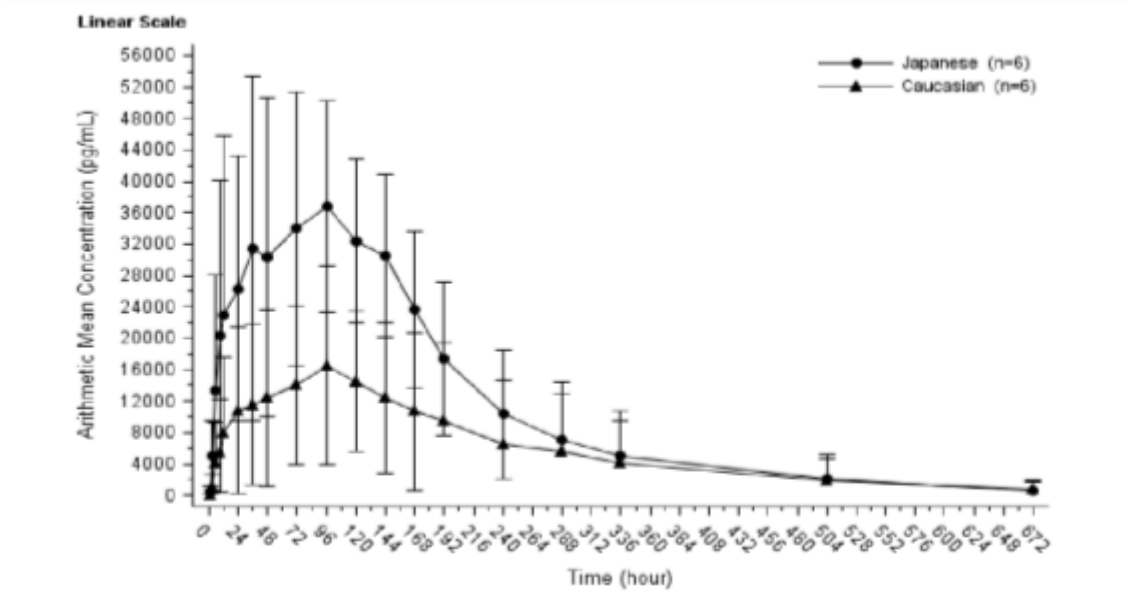
Source: 5.3.3.1.1 A17-102 CSR Figure 14.2.1

図 2.7.2-2　ロペグインターフェロン アルファ-2b を 200 μg の用量で単回皮下投与したときの民族別のロペグインターフェロン アルファ-2b の平均（±SD）血清中濃度推移（線形目盛）（A17-102 試験：PK 解析対象集団）



Source: 5.3.3.1.1 A17-102 CSR Figure 14.2.2

図 2.7.2-3　ロペグインターフェロン アルファ-2b を 300 μg の用量で単回皮下投与したときの民族別のロペグインターフェロン アルファ-2b の平均（±SD）血清中濃度推移（線形目盛）（A17-102 試験：PK 解析対象集団）



Source: 5.3.3.1.1 A17-102 CSR Figure 14.2.3

100 及び 300 μg を投与したときの最高血清中濃度到達時間（t_{max}）の中央値は両民族間で同程度であり、96～111 時間であった。200 μg を投与したときの t_{max} の中央値は、白人被験者で 84 時間であったのに対し、日本人被験者では約 108 時間であった。日本人被験者の 3 用量群の終末相における消失半減期（$t_{1/2}$）の幾何平均値は約 48～57 時間であった。白人被験者における $t_{1/2}$ の幾何平均値は 31～75 時間であり、300 μg 群の $t_{1/2}$ は他の 2 用量群よりも長かった。用量（100～300 μg）及び体重を変量効果とした共分散分析モデル解析に基づくと、日本人被験者におけるロペグインターフェロン アルファ-2b の曝露は、0 時間から無限時間まで外挿した AUC（$AUC_{0-\infty}$）では白人被験者の約 1.7 倍、0 時間から最終濃度測定可能時間までの AUC（AUC_{last}）では約 2 倍であった。同一用量範囲において、日本人被験者の最高血清中濃度（C_{max}）は白人被験者の約 1.25 倍であった。

表 2.7.2-3　日本人及び白人健康被験者にロペグインターフェロン　アルファ-2b を 100～300 μg の用量で単回皮下投与したときの PK パラメータ（A17-102 試験：PK 解析対象集団）

		100 μg		200 μg		300 μg	
		Japanese	**Caucasian**	**Japanese**	**Caucasian**	**Japanese**	**Caucasian**
$AUC_{0-\infty}$ (ng•h/mL)	N	3	3	6	6	6	4
	Mean±SD (CV%)	1927 ± 1046 (54.3)	1510 ± 987.2 (65.4)	6517 ± 2251 (34.5)	3643 ± 2876 (78.9)	7843 ± 1345 (17.1)	5433 ± 3468 (63.8)
	Gmean (CV%)	1729 (63.7)	1320 (68.6)	6225 (33.5)	2530 (137.5)	7750 (17.0)	4513 (87.0)
AUC_{last} (ng•h/mL)	N	6	5	6	6	6	6
	Mean±SD (CV%)	1445 ± 879.7 (60.9)	944.9 ± 1021 (108.1)	6230 ± 2106 (33.8)	3534 ± 2759 (78.1)	7658 ± 1362 (17.8)	3933 ± 3336 (84.8)
	Gmean (CV%)	1222 (73.9)	490.5 (262.7)	5964 (32.5)	2473 (135.3)	7559 (17.8)	2409 (216.6)
C_{max} (ng/mL)	N	6	5	6	6	6	6
	Mean±SD (CV%)	8.421 ± 2.980 (35.4)	4.491 ± 3.588 (79.9)	35.21 ± 11.19 (31.8)	19.22 ± 10.54 (54.8)	41.40 ± 15.47 (37.4)	18.99 ± 13.05 (68.7)
	Gmean (CV%)	7.84 (47.8)	3.02 (159.0)	33.72 (33.2)	16.55 (69.8)	38.51 (46.7)	14.29 (115.5)
t_{max} (h)	N	6	5	6	6	6	6
	Median (min, max)	110.73 (95.00, 170.73)	96.00 (36.07, 144.20)	108.07 (36.00, 168.28)	84.04 (36.05, 147.97)	108.08 (36.00, 239.77)	108.31 (48.02, 192.25)
$t_{1/2}$ (h)	N	3	4	6	6	6	5
	Mean±SD (CV%)	68.95 ± 44.91 (65.1)	67.17 ± 39.62 (59.0)	67.11 ± 51.46 (76.7)	52.07 ± 56.76 (109.0)	66.52 ± 48.75 (73.3)	111.8 ± 97.85 (87.5)
	Gmean (CV%)	56.82 (98.4)	48.29 (171.1)	47.52 (127.8)	30.52 (161.1)	48.03 (130.8)	74.72 (153.4)
CL/F (L/h)	N	3	3	6	6	6	4
	Mean±SD (CV%)	0.06474 ± 0.03738 (57.7)	0.08498 ± 0.04449 (52.3)	0.03351 ± 0.01029 (30.7)	0.1242 ± 0.1347 (108.5)	0.03917 ± 0.006492 (16.6)	0.08309 ± 0.06788 (81.7)
	Gmean (CV%)	0.05783 (63.7)	0.07574 (68.6)	0.03213 (33.5)	0.07905 (137.5)	0.03871 (17.0)	0.06648 (87.0)
V_z/F (L)	N	3	3	6	6	6	4
	Mean±SD (CV%)	4.849 ± 1.195 (24.6)	6.183 ± 5.527 (89.4)	2.777 ± 1.839 (66.2)	4.303 ± 3.003 (69.8)	3.621 ± 2.468 (68.2)	5.550 ± 2.271 (40.9)
	Gmean (CV%)	4.740 (27.3)	4.462 (140.5)	2.203 (92.8)	3.480 (83.3)	2.682 (128.5)	5.227 (41.1)

Source: 5.3.3.1.1 A17-102 CSR Table 14.2.2
Abbreviations: CV% – coefficient of variation; Gmean – geometric mean; SD – standard deviation

用量と曝露変数（$AUC_{0-\infty}$、AUC_{last} 及び C_{max}）の関係の傾きは、両民族とも 1 を上回り（表 2.7.2-4）、日本人及び白人健康被験者において、100～300 µg の用量範囲でロペグインターフェロン アルファ-2b の曝露は用量比を上回る増加を示した。

表 2.7.2-4 民族別のロペグインターフェロン アルファ-2b の用量比例性の検討
（A17-102 試験：PK 解析対象集団）

Ethnic Group/ Dose Range	Parameter (unit)	N	Slope		
			Estimate	SE	90% CI
Japanese 100 - 300 µg	$AUC_{0-\infty}$ (ng•h/mL)	15	1.346	0.2364	(0.9272, 1.764)
	AUC_{last} (ng•h/mL)	18	1.726	0.2457	(1.297, 2.155)
	C_{max} (ng/mL)	18	1.520	0.2377	(1.105, 1.935)
Caucasian 100 - 300 µg	$AUC_{0-\infty}$ (ng•h/mL)	13	1.106	0.5842	(0.05688, 2.155)
	AUC_{last} (ng•h/mL)	17	1.516	0.6879	(0.3101, 2.722)
	C_{max} (ng/mL)	17	1.493	0.5156	(0.5895, 2.397)

Source: 5.3.3.1.1 A17-102 CSR Table T14.2.4
NOTE: The linear model used was log (Y) = intercept + slope × log (dose). Exponentiation of both sides produces the usual form of the power model: Y = exp (intercept) × (dose) **slope.
Abbreviations: CI – confidence interval; SE – standard error; N – number of subjects with an observation

2.7.2.2.1.2 第 I 相 A09-102-P1101 試験（非日本人試験：5.3.3.1.3）

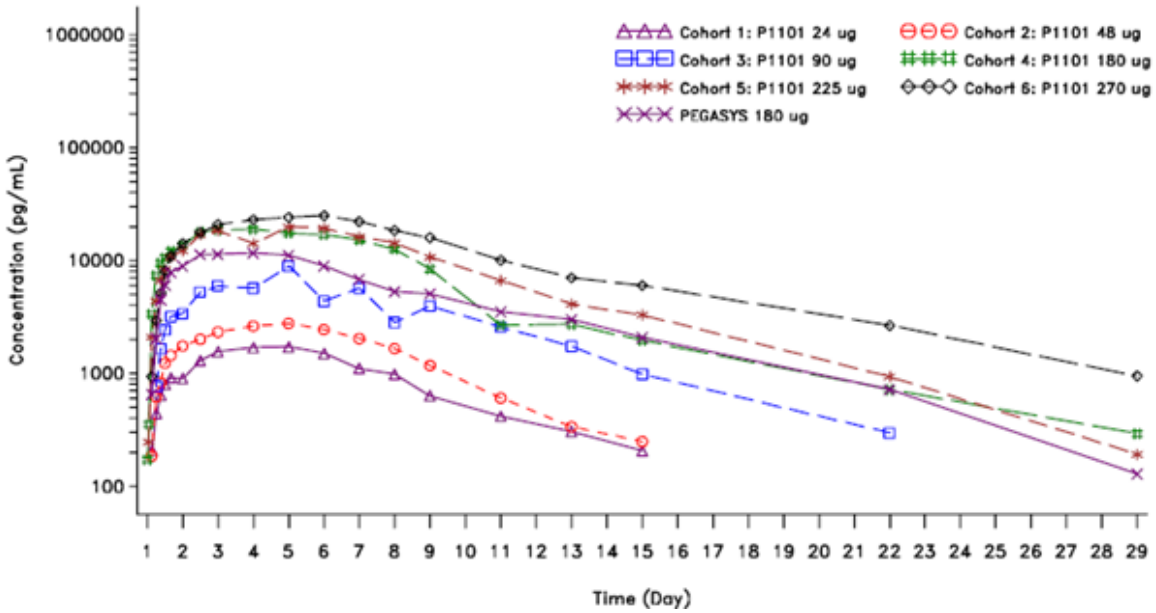
A09-102-P1101 試験は、健康成人男性被験者を対象とした、ロペグインターフェロン アルファ-2b（P1101）の第 I 相、単一施設、二重盲検、無作為化、実薬対照、単回投与、用量漸増試験であった。試験の概要を表 2.7.2-1 に示す。主要目的は、ロペグインターフェロン アルファ-2b を健康被験者に単回皮下投与したときの安全性、忍容性、PK、PD 及び抗薬物抗体（ADA）を検討することであった。副次的目的は、ロペグインターフェロン アルファ-2b 又は PEGASYS®（ペグインターフェロン アルファ-2a［本邦における商品名はペガシス®］）を健康被験者に皮下投与したときの副作用の発現状況を評価すること及びロペグインターフェロン アルファ-2b と PEGASYS®の PK 及び PD を比較することであった（A09-102-P1101 CSR Section 8）。

ロペグインターフェロン アルファ-2b（24～270 µg）及び PEGASYS® 180 µg の単回皮下投与は、忍容性が良好で、安全性プロファイルも同様であった。また、好中球減少症、頭痛及び筋肉痛を除き、ロペグインターフェロン アルファ-2b で AE の発現割合及び重症度の用量依存的な増加は認められなかった。

ロペグインターフェロン アルファ-2b を 24、48、90、180、225 及び 270 µg の用量で単回皮下投与及び PEGASYS®を 180 µg の用量で単回皮下投与したときの平均血清中濃度推移を図 2.7.2-4 に示し、得られた PK パラメータを表 2.7.2-5 に要約した。単回皮下投与時の曝露パラメータ（C_{max}、AUC_{last} 及び $AUC_{0-\infty}$）は、ロペグインターフェロン アルファ-2b の用量増加に伴って増加した。C_{max} の幾何平均値は 1.73～23.8 ng/mL、t_{max} の中央値は 3～4 日（72.0～96.9 時間）であった。曝露パラメータは用量比を上回る増加を示し、パワーモデルの回帰直線の傾きは 1 以上で 1.1890～1.3611 であった（表 2.7.2-6）。$AUC_{0-\infty}$と用量との関係を図 2.7.2-5 に示す。用量増加に伴い見かけのクリアランス（CL/F）は低下し、高用量では $t_{1/2}$ は延長した。一方、見かけの分布容積（V_d/F）は用量が増加しても変動しないと考えられた（表 2.7.2-5）。

同一用量 180 µg では、ロペグインターフェロン アルファ-2b の曝露パラメータは PEGASYS®と比較して大きかったが、ロペグインターフェロン アルファ-2b の CL/F、V_d/F 及び $t_{1/2}$ は PEGASYS®と比較して小さかった。

図 2.7.2-4　ロペグインターフェロン アルファ-2b 又は PEGASYS®を単回皮下投与したときの平均血清中濃度推移の比較（A09-102-P1101 試験）



Source: 5.3.3.1.3 A09-102-P1101 CSR Figure 3
NOTE: X-axis scale is linear and unit is day. Y-axis scale is logarithmic and concentration unit is pg/mL.
PEGASYS® = peginterferon alfa-2a.
Abbreviations: µg – microgram; CSR – clinical study report; mL – milliliter; P1101 – ropeginterferon alfa-2b; pg – picogram

表 2.7.2-5　ロペグインターフェロン アルファ-2b 又は PEGASYS®を単回皮下投与したときの PK パラメータの要約統計量（A09-102-P1101 試験）

PK Parameter	Ropeginterferon Alfa-2b Dose						PEGASYS®
Statistics	24 µg	48 µg	90 µg	180 µg	225 µg	270 µg	180 µg
C_{max} (ng/mL)							
GMean (%CV)	1.73 (29)	2.51 (63)	5.47 (85)	19.7 (35)	19.9 (42)	23.8 (31)	11.2 (60)
[N]	[5]	[5]	[5]	[5]	[6]	[5]	[11]
t_{max} (h)							
Median	72.0	95.9	72.0	72.1	96.6	96.9	96.0
(Min-Max)	(48.0-169.1)	(72.0-120.5)	(36.0-144.6)	(36.0-119.9)	(48.0-119.2)	(96.6-169.0)	(36.0-120.6)
[N]	[5]	[5]	[5]	[5]	[6]	[5]	[11]
t_{max} (day)							
Median	3.0	4.0	3.0	3.0	4.0	4.0	4.0
(Min-Max)	(2.0-7.0)	(3.0-5.0)	(1.5-6.0)	(1.5-5.0)	(2.0-5.0)	(4.0-7.0)	(1.5-5.0)
[N]	[5]	[5]	[5]	[5]	[6]	[5]	[11]
AUC_{last} (ng•h/mL)							
GMean (%CV)	255.2 (42)	378.3 (108)	1048.4 (116)	3642.1 (30)	3891.1 (53)	5890.7 (30)	2002.1 (77)
[N]	[5]	[5]	[5]	[5]	[6]	[5]	[11]
$AUC_{0-\infty}$ (ng•h/mL)							
GMean (%CV)	356.5 (36)	616.5 (20)	1138.9 (108)	3846.9 (25)	4454.2 (50)	6064.3 (31)	2315.3 (82)
[N]	[4]	[4]	[5]	[5]	[5]	[5]	[9]
$t_{1/2}$ (h)							
Mean (SD)	85.2 (62.4)	61.4 (48.0)	78.5 (26.6)	66.5 (48.5)	91.7 (18.5)	118.2 (45.7)	89.3 (45.1)
[N]	[4]	[4]	[5]	[5]	[5]	[5]	[9]
$t_{1/2}$ (day)							
Mean (SD)	3.55 (2.6)	2.56 (2.00)	3.27 (1.11)	2.77 (2.02)	3.82 (0.77)	4.93 (1.90)	3.72 (1.88)
[N]	[4]	[4]	[5]	[5]	[5]	[5]	[9]
CL/F (mL/h)							
Mean (SD)	70.67 (26.8)	79.08 (16.4)	108.4 (99.3)	47.94 (11.5)	55.74 (30.2)	46.36 (16.4)	108.3 (131.5)
[N]	[4]	[4]	[5]	[5]	[5]	[5]	[9]
CL/F (L/day)							
Mean (SD)	1.70 (0.64)	1.90 (0.39)	2.60 (2.34)	1.15 (0.28)	1.34 (0.72)	1.11 (0.45)	2.60 (3.16)
[N]	[4]	[4]	[5]	[5]	[5]	[5]	[9]
V_d/F (L)							
Mean (SD)	7.69 (4.66)	6.44 (4.22)	11.09 (9.01)	4.35 (2.80)	7.79 (5.74)	7.09 (1.75)	10.26 (6.24)
[N]	[4]	[4]	[5]	[5]	[5]	[5]	[9]

Source: 5.3.3.1.3 A09-102-P1101 CSR Table 14.2.1.2 and Abbreviated PK Report (A09-102) Table 1 to Table 6

NOTE: C_{max} and AUC_{last} and $AUC_{0-\infty}$ in pg/mL and pg•h/mL were converted to ng/mL and ng•h/mL, respectively.
T_{max} (day) and $t_{1/2}$ (day) was calculated by dividing t_{max} (h) and $t_{1/2}$ (h) by 24 hours.
CL/F (L/day) was calculated as CL/F (mL/h) *24/1000.
PEGASYS® = peginterferon alfa-2a.
N is less than 6 and 12 for each ropeginterferon alfa-2b dose cohorts and PEGASYS® dose cohort, respectively, because of insufficient concentration-time data or subject was not evaluable.

Abbreviations: %CV – percent coefficient of variation; µg – microgram; $AUC_{0-\infty}$ – area under the curve from time 0 to infinite time; AUC_{last} – area under the curve from time 0 to the time of last quantifiable concentration; CL/F – apparent clearance; C_{max} – maximum observed concentration; CSR – clinical study report; F – bioavailability after SC administration; Gmean – geometric mean; h – hour; Max – maximum; Min – minimum; mL – milliliter; N – number of subjects; ng – nanogram; pg – picogram; PK – pharmacokinetic; $t_{1/2}$ – terminal elimination half-life; t_{max} – time to C_{max}; V_d/F – apparent volume of distribution

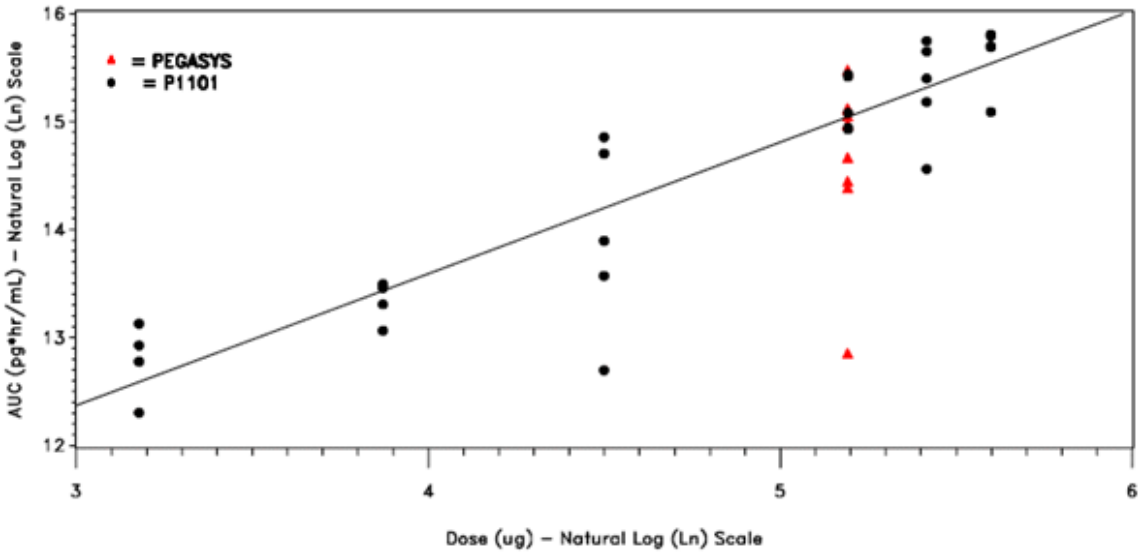
表 2.7.2-6　ロペグインターフェロン アルファ-2b の用量比例性の解析（A09-102-P1101 試験）

Exposure Parameter	Slope	95% Confidence Interval
Ln ($AUC_{0-\infty}$)	1.2200	1.0047-1.4353
Ln (AUC_{last})	1.3611	1.1117-1.6105
Ln (C_{max})	1.1890	0.9890-1.3890

Source: 5.3.3.1.3 A09-102-P1101 CSR Table 10

Abbreviations: $AUC_{0-\infty}$ – area under the curve from time 0 to infinite time; AUC_{last} – area under the curve from time 0 to the time of last quantifiable concentration; C_{max} – maximum observed concentration; CSR – clinical study report; Ln – natural logarithm

図 2.7.2-5　ロペグインターフェロン アルファ-2b の $AUC_{0-\infty}$と皮下用量との関係
（A09-102-P1101 試験）



Source: 5.3.3.1.3 A09-102-P1101 CSR Figure 14.2.11.5
NOTE: PEGASYS® = peginterferon alfa-2a.
Abbreviations: $AUC_{0-\infty}$ – area under the curve from time 0 to infinite time; CSR – clinical study report; hr – hour; mL – milliliter; pg – picogram

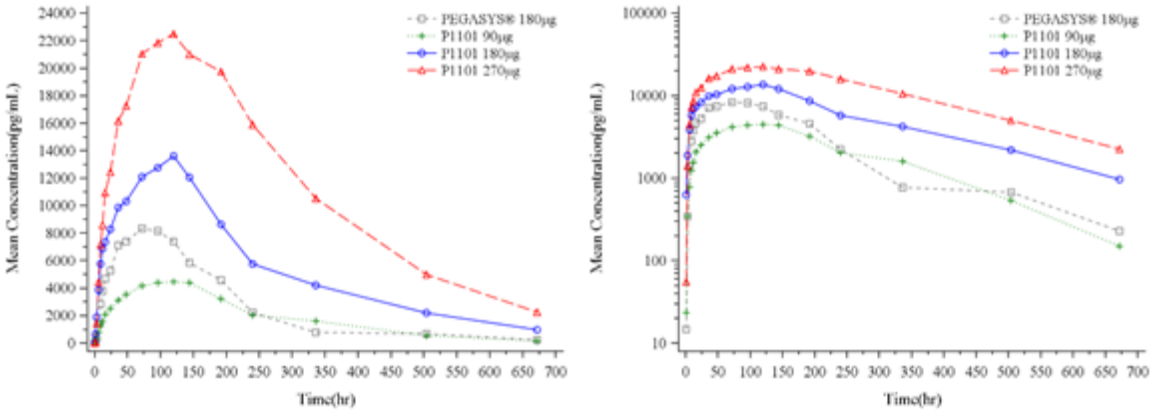
2.7.2.2.1.3　第 I 相 A17-101 試験（中国人試験：5.3.3.1.2）

A17-101 試験は、中国人健康成人被験者を対象に 3 用量群のロペグインターフェロン アルファ-2b（P1101）を単回漸増投与したときの安全性、忍容性、PK 及び PD を PEGASYS® 180 µg の単回投与と比較する第 I 相実薬対照試験であった。試験の概要を表 2.7.2-1 に示す。本試験は中国で実施された。ロペグインターフェロン アルファ-2b（90、180 及び 270 µg）及び PEGASYS® 180 µg の 4 つの群が設けられ、ロペグインターフェロン アルファ-2b 180 µg 群及び PEGASYS® 180 µg 群に 1：1 の比で被験者を無作為に割り付けた。

ロペグインターフェロン アルファ-2b 180 µg 群及び PEGASYS® 180 µg 群の各 1 例は、すべての測定時点で血清中薬物濃度が定量下限（LLOQ）未満であったため、PK 解析対象集団から除外した。

ロペグインターフェロン アルファ-2b を 90、180 及び 270 µg の用量、PEGASYS®を 180 µg の用量で単回皮下投与し、PK 解析対象集団 38 例で血清中薬物濃度を評価した。ロペグインターフェロン アルファ-2b 及び PEGASYS®の平均血清中濃度推移を図 2.7.2-6 に示し、得られた PK パラメータを表 2.7.2-7 に示す。

図 2.7.2-6　ロペグインターフェロン アルファ-2b 又は PEGASYS を中国人健康被験者に単回皮下投与したときの平均血清中濃度推移（A17-101 試験）



Source: 5.3.3.1.2 A17-101 CSR Figure 6

ロペグインターフェロン アルファ-2b（90、180 及び 270 μg）を単回皮下投与したとき、血中薬物濃度は投与後 96～132 時間（中央値）でピーク濃度に到達し、平均 $t_{1/2}$ は 78～129 時間であった。曝露パラメータ（C_{max}、AUC_{last} 及び $AUC_{0-\infty}$）は用量の増加に伴って増加したが、線形動態の特徴は明らかではなく、用量比例的な増加は認められなかった。体内からの消失は遅く、用量の増加に伴い緩徐となった。V_d/F は用量の増加に伴って低下したが、その低下は徐々に緩やかになった。上記の PK パラメータの個体間変動はいずれも大きく（変動係数［CV］は 30%以上）、個々のパラメータの個体間変動（CV%）は最大で 153%であった（表 2.7.2-7）。

PEGASYS®（180 μg）又はロペグインターフェロン アルファ-2b（180 μg）を単回皮下投与したとき、血清中薬物濃度はいずれも投与後 96 時間（中央値）でピーク濃度に到達し、平均 $t_{1/2}$ はそれぞれ 65 及び 78 時間であった。PEGASYS®の曝露パラメータ（C_{max}、AUC_{last} 及び $AUC_{0-\infty}$）はロペグインターフェロン アルファ-2b に比べて低く、消失は速く、分布は広範であった。PEGASYS®とロペグインターフェロン アルファ-2b の上記 PK パラメータの個体間変動（CV%）は 30%以上であった。

表 2.7.2-7　PEGASYS®又はロペグインターフェロン アルファ-2b を中国人健康被験者に単回皮下投与したときの主要な PK パラメータ（A17-101 試験）

Cohort	Statistics	AUC_{last} (pg•h/mL)	$AUC_{0-\infty}$ (pg•h/mL)	C_{max} (pg/mL)	t_{max} (h)	$t_{1/2}$ (h)	CL/F (mL/h)	V_d/F (mL)
PEGASYS® 180 μg	n	9	7*	9	9	7*	7*	7*
	Mean	1428988.264	1789777.930	8847.778	101.333	64.739	171.400	12595.169
	SD	1383966.837	1403716.260	6524.659	37.523	36.527	123.679	8480.300
	CV%	96.85	78.43	73.74	37.03	56.42	72.16	67.33
	Geo-mean	897893.741	1363351.835	6656.130	96.570	55.163	132.028	10507.228
	CV%-GM	148.88	96.73	101.93	31.96	70.91	96.73	72.16
	Median	732951.970	1740691.021	5570.000	96.000	56.658	103.407	9445.715
	Min	169727.40	508296.15	1730.00	72.00	21.03	40.36	4202.11
	Max	4408115.63	4460273.46	20700.00	192.00	117.38	354.12	28946.16
P1101 90 μg	n	10	7*	10	10	7*	7*	7*
	Mean	956769.384	1286850.079	4179.620	104.100	87.071	163.040	13767.844
	SD	761522.243	699991.028	2578.581	43.082	30.040	249.168	11685.969
	CV%	79.59	54.40	61.69	41.39	34.50	152.83	84.88
	Geo-mean	352771.425	985917.708	2755.797	86.374	81.499	91.286	10733.206
	CV%-GM	3069.92	127.89	224.02	100.68	44.28	127.89	82.30
	Median	867279.238	1489698.151	4050.000	120.000	85.225	60.415	8468.065
	Min	334.26	124236.11	86.20	9.00	35.21	41.34	5112.20
	Max	2125662.25	2177079.00	8500.00	144.00	123.71	724.43	36802.77
P1101 180 μg	n	9	8*	9	9	8*	8*	8*
	Mean	3041466.877	3515589.164	13009.022	92.000	77.561	97.386	7522.753
	SD	2318352.625	2254481.049	7516.741	30.594	48.214	113.349	6528.677
	CV%	76.22	64.13	57.78	33.25	62.16	116.39	86.79
	Geo-mean	1074115.512	2726529.085	7277.728	86.599	61.349	66.018	5843.117
	CV%-GM	5754.98	104.92	551.93	41.06	94.96	104.92	84.51
	Median	2580511.259	2864393.897	12700.000	96.000	79.210	63.261	4837.739
	Min	734.40	488710.99	61.20	36.00	15.60	25.94	1792.36
	Max	6719199.79	6940259.11	22700.00	144.00	143.45	368.32	22503.21
P1101 270 μg	n	10	9*	10	10	9*	9*	9*
	Mean	6982500.298	7997758.641	24140.000	141.600	129.472	37.069	6671.459
	SD	2943580.161	2626957.284	8502.705	52.398	34.620	11.674	2236.574
	CV%	42.16	32.85	35.22	37.00	26.74	31.49	33.52
	Geo-mean	6267564.528	7627387.905	22768.818	133.161	124.807	35.399	6373.857
	CV%-GM	58.55	33.50	37.75	38.45	30.56	33.50	32.02
	Median	6280706.276	7615308.410	24350.000	132.000	132.027	35.455	5421.542
	Min	1724079.06	4961320.78	13200.00	72.00	74.16	21.46	4757.23
	Max	11659180.95	12582390.56	36400.00	240.00	180.96	54.42	10365.82

Source: Statistical analysis report Table 14.2.1.2.
*Too few phase points were eliminated or λ cannot be fitted, $AUC_{0-\infty}$, $t_{1/2}$, λ_z (K_e), CL/F, V_d/F, λ_{z_First}, λ_{z_Last}, $AUC_\%Extrap$ were incalculable: 2 cases receiving PEGASYS® 180 μg; 3 cases receiving P1101 90 μg; 1 case receiving P1101 180 μg; 1 case receiving P1101 270 μg.

C_{max}、AUC_{last} 及び $AUC_{0-\infty}$と用量の対数変換値の線形回帰式の傾き β は、それぞれ 1.8698、2.5174 及び 1.8393 であり、0.8～1.25 の範囲に収まらなかったことから、ロペグインターフェロン アルファ-2b は 90～270 μg の用量範囲で線形性を示さないと考えられた。

2.7.2.2.1.4　第 I/II 相 PEGINVERA 試験（非日本人試験：5.3.5.3.1）

PEGINVERA 試験は、成人 PV 患者を対象としたロペグインターフェロン アルファ-2b の第 I/II 相、非盲検、前向き、多施設共同、用量漸増投与試験（第 I 相パート）及び長期安全性及び有効性試験（第 II 相パート）であった。試験の概要を表 2.7.2-1 に示す。本試験は 2 つのパートで実施された。本試験の第 I 相パートでは、PV 患者を対象に、2 週間を 1 サイクルとしてロペグインターフェロン アルファ-2b を 50～540 μg の用量で段階的に漸増皮下投与し、用量制限毒性（DLT）を評価して最大耐用量（MTD）を決定した。第 II 相パートは、ロペグインターフェロン アルファ-2b を皮下投与したときの PK、PD、PGx 及び ADA を含む長期安全性及び有効性を確認するた

めに実施した。ロペグインターフェロン アルファ-2b の皮下用量は、最初の第 I 相用量漸増パートでは 2 週間ごとに MTD 又は MTD 付近の至適用量まで個別に漸増投与した後、第 II 相維持投与パートではその用量を維持することとした（PEGINVERA CSR Section 9）。

結果として、第 I 相パートで DLT が認められなかったため、試験で用いた最大用量である 540 µg を 2 週間ごとに 1 回の投与を MTD とした。最終試験の結果から、ロペグインターフェロン アルファ-2b の安全性及び忍容性が確認され、治験薬投与下に発現した有害事象（TEAE）による投与中止及び試験中止は認められなかった。更に、最終試験の結果から、血液学的、臨床的及び分子生物学的パラメータにおいて長期的な有効性が示された。

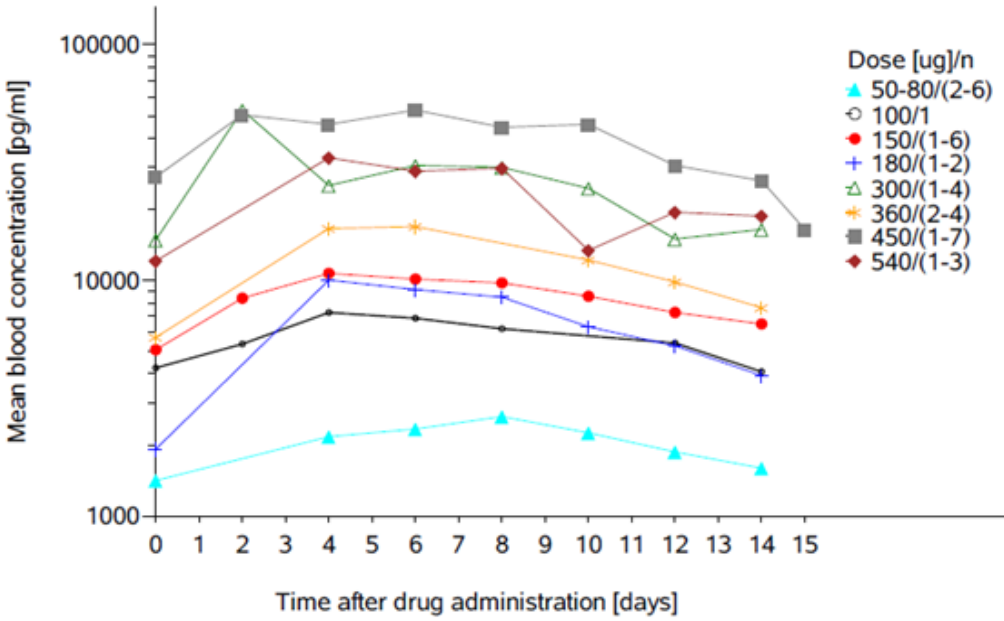
第 II 相パートにおいて、ロペグインターフェロン アルファ-2b を一定用量（至適用量）で 2 週間ごとに 5 回連続皮下投与した後、更に 14 日間（2 週間）の間隔で 2 回追加投与したときの投与間隔における平均血清中濃度推移を図 2.7.2-7 に示し、得られた PK パラメータを表 2.7.2-8 に要約した。

概して、ロペグインターフェロン アルファ-2b の血清中濃度は用量増加に伴って上昇した。追加投与 0 日目及び 14 日目の投与前の血清中薬物濃度（それぞれ $C_{min}D0$ 及び $C_{min}D14$）から、ロペグインターフェロン アルファ-2b の血清中濃度は定常状態に到達していることが示唆された。

C_{max} の幾何平均値は 2.33～43.98 ng/mL、t_{max} の中央値は 3～6 日であった。曝露パラメータは用量増加に伴って増加した。平均 $t_{1/2}$ は 6.0～10.0 日であった。

14 日間の投与間隔中の検体採取がまばらで、実際の最終消失相が確認できないことから、PK パラメータの解釈には注意を要する。

図 2.7.2-7 ロペグインターフェロン アルファ-2b の一定用量を 2 週間ごとに 5 回連続皮下投与した後、14 日間間隔で 2 回追加投与したときの投与間隔における ロペグインターフェロン アルファ-2b の平均血清中濃度推移（PEGINVERA 試験）



Source: 5.3.5.3.1 PEGINVERA CSR Figure 14.4.1.2.8.1
NOTE: The number of patients with available concentration data is presented in the legend (for each dose). On the Y-axis, serum was inadvertently labeled blood.
Abbreviations: µg – microgram; CSR – clinical study report; mL – milliliter; n – number of patients; pg – picogram

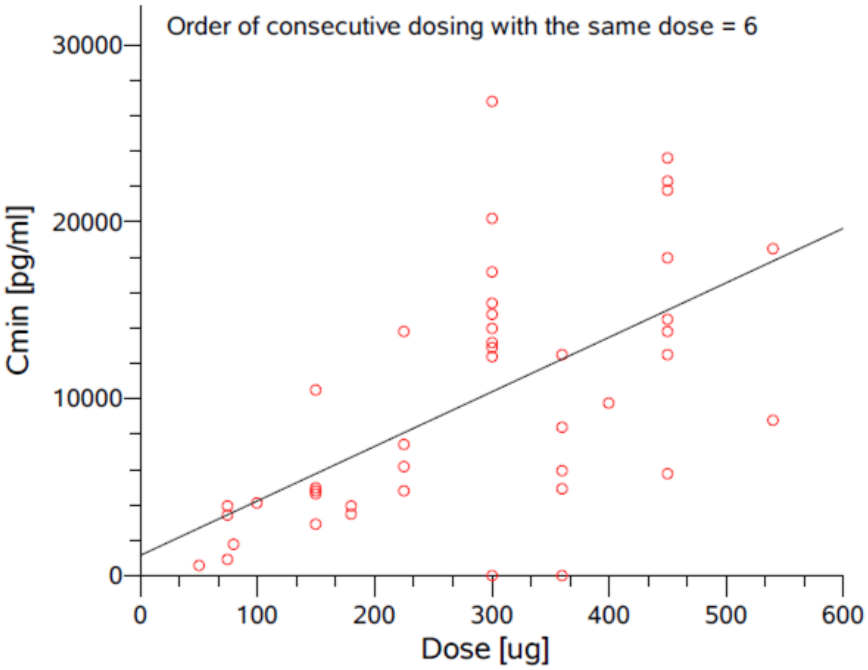
表 2.7.2-8　ロペグインターフェロン アルファ-2b の一定用量を 2 週間ごとに 5 回連続皮下投与した後、14 日間間隔で 2 回追加投与したときの投与間隔における PK パラメータの要約統計量（PEGINVERA 試験）

PK Parameter	Ropeginterferon Alfa-2b Dose							
Statistics	50-80 µg	100 µg	150 µg	180 µg	300 µg	360 µg	450 µg	540 µg
C_{max} (ng/mL)								
GMean	2.33	7.32	10.92	10.00	33.97	17.06	43.98	32.19
(%CV)	(NR)	(NA)	(NR)	(NA)	(NR)	(NR)	(NR)	(NR)
[N]	[3]	[1]	[4]	[1]	[3]	[2]	[5]	[2]
t_{max} (day)								
Median	6.0	4.0	4.0	3.0	3.0	5.0	6.0	4.5
(Min-Max)	(6.0-6.0)	(NA)	(3.0-6.0)	(NA)	(2.0-7.0)	(5.0-5.0)	(5.0-6.0)	(3.0-6.0)
[N]	[3]	[1]	[4]	[1]	[3]	[2]	[5]	[2]
$C_{min}D0$ (ng/mL)								
GMean	1.41	4.23	4.61	1.92	14.14	5.68	24.49	10.14
(%CV)	(NR)	(NA)	(NR)	(NA)	(NR)	(NR)	(NR)	(NR)
[N]	[3]	[1]	[4]	[1]	[3]	[2]	[5]	[2]
$C_{min}D14$ (ng/mL)								
GMean	1.56	4.08	6.32	3.95	16.08	7.64	24.53	17.08
(%CV)	(NR)	(NA)	(NR)	(NA)	(NR)	(NR)	(NR)	(NR)
[N]	[3]	[2]	[6]	[1]	[3]	[2]	[6]	[3]
AUC_{last} (ng•day/mL)								
GMean	27.7	82.2	117.9	97.9	354.4	179.9	501.7	315.0
(%CV)	(NR)	(NA)	(NR)	(NA)	(NR)	(NR)	(NR)	(NR)
[N]	[3]	[1]	[4]	[1]	[3]	[2]	[5]	[2]
$t_{1/2}$ (day)								
Mean	8.9	6.9	10.0	6.6	8.2	6.0	8.2	8.1
(SD)	(5.02)	(NA)	(6.72)	(NA)	(2.92)	(0.58)	(1.87)	(2.49)
[N]	[3]	[1]	[3]	[1]	[3]	[2]	[5]	[2]

Source: 5.3.5.3.1 PEGINVERA CSR Table 14.4.1.2.1 and Table 14.4.1.4.1
NOTE: C_{max}, $C_{min}D0$, and $C_{min}D14$ values in pg/mL were converted to ng/mL; AUC_{last} values in pg•day/mL were converted to ng•day/mL. Unit for AUC_{last} was inadvertently reported as pg•h/mL in PEGINVERA CSR Table 14.4.1.4.1.
Abbreviations: %CV – percent coefficient of variation; µg – microgram; AUC_{last} – area under the curve from time 0 to the time of last quantifiable concentration; C_{max} – maximum observed concentration; $C_{min}D0$ – predose or trough concentration on Day 0; $C_{min}D14$ – predose or trough concentration on Day 14; CSR – clinical study report; GMean – geometric mean; Max – maximum; Min – minimum; mL – milliliter; N – number of patients; NA – not available; ng – nanogram; NR – not reported; pg – picogram; PK – pharmacokinetic; SD – standard deviation;
$t_{1/2}$ – terminal elimination half-life; t_{max} – time to C_{max}

ロペグインターフェロン アルファ-2b のトラフ濃度（C_{min}）を次の治験薬投与前に測定した。ロペグインターフェロン アルファ-2b の固定用量を 5 回連続皮下投与したときの C_{min} と用量の関係を図 2.7.2-8 に示す。C_{min} は用量の増加に伴って上昇し、その相関は Spearman のノンパラメトリック検定で有意であった（$p < 0.001$）。

図 2.7.2-8　ロペグインターフェロン アルファ-2b の一定用量を 2 週間ごとに 5 回連続皮下投与したときの C_{min} と用量の散布図（PEGINVERA 試験）



Source: 5.3.5.3.1 PEGINVERA CSR Extracted from Figure 14.4.2.1
NOTE: C_{min} before the SC administration of the 6th dose. C_{min} values below the lower limit of quantitation were assigned a value of zero. Symbols represent values in individual patients and the solid line describes the relationship between C_{min} and dose.
Abbreviations: µg – microgram; C_{min} – trough concentration collected prior to the administration of the next dose; CSR – clinical study report; mL – milliliter; pg – pictogram; SC – subcutaneous

2.7.2.2.1.5　第 III 相 PROUD-PV 試験（非日本人試験：5.3.5.1.1）

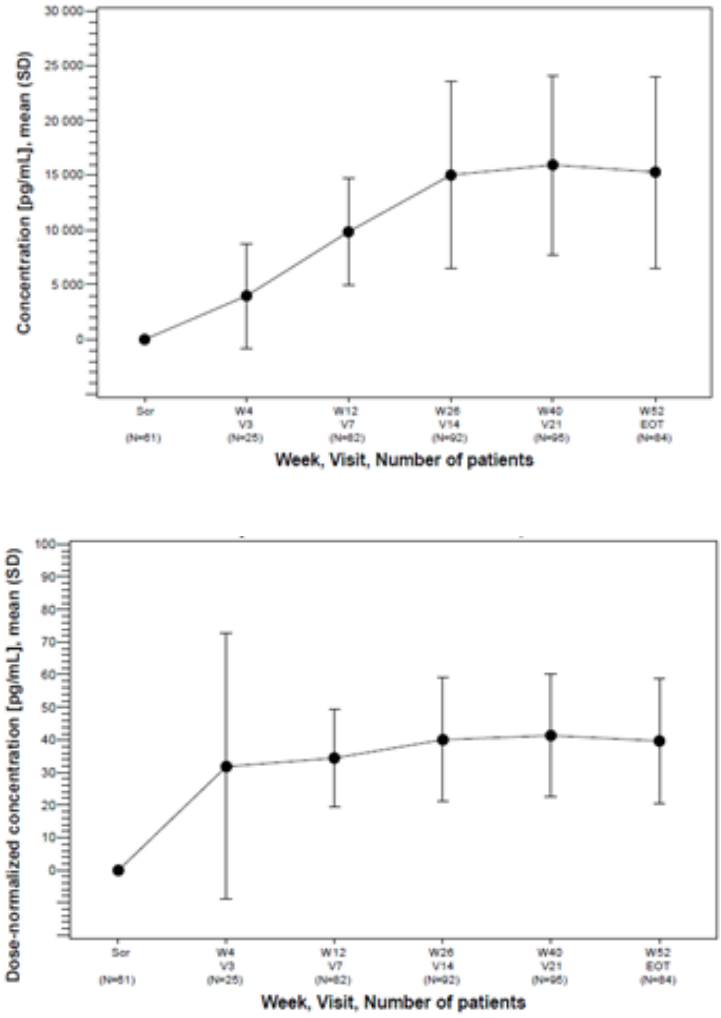
PROUD-PV 試験は、ロペグインターフェロン アルファ-2b の HU に対する非劣性を検証する第 III 相、非盲検、無作為化、実薬対照、並行群間比較試験であった。PROUD-PV 試験の要約を表 2.7.2-1 に示す。HU で未治療又は現在 HU で治療中の PV と診断された成人患者が、ロペグインターフェロン アルファ-2b 投与群又は HU 投与群のいずれかに 1：1 の比で無作為に割り付けられた。最初の用量漸増期（無作為化後の最初の 12 週間）に、最適な疾患反応が得られるよう各被験者の用量を調整し、維持投与期において各被験者における許容できる最高用量で投与が継続された。本試験の主要目的は、PV と診断された HU 未治療患者と現在 HU で治療中の患者のいずれにおいても、12 ヵ月時点での疾患奏功率に関して、HU の有効性に対するロペグインターフェロン アルファ-2b の非劣性を証明することであった。その他の評価として、安全性、PK、PD、PGx 及び ADA などがあるが、これらに限定されるものではない。

12 ヵ月目における疾患奏効率（脾臓サイズの正常化を伴う血液学的完全奏効）では、HU 治療に対するロペグインターフェロン アルファ-2b の非劣性は示されなかった。ロペグインターフェロン アルファ-2b では、血液学的パラメータは効果的にコントロールされたが、HU 治療患者は HCT 値に対してより速やかな反応を示した。ロペグインターフェロン アルファ-2b は安全かつ忍容性が良好であり、HU と比較して安全性プロファイルは良好であった。本試験の結果から、PV 患者にとってロペグインターフェロン アルファ-2b が有益な治療選択肢となることが示唆された。

スクリーニング時及び特定の来院日における治験薬投与前の C_{min} の平均値（±SD）の推移を図

2.7.2-9 に、要約統計量を表 2.7.2-9 に示す。C_{min} の幾何平均値又は中央値は用量漸増に伴い上昇し、26 週目（Visit 14）にプラトーに達したことから、26 週目までに定常状態に到達したと考えられた。同様に図 2.7.2-9 に示すように、300～450 µg（中央値）の用量範囲で 2 週間ごとに 1 回投与したとき、用量補正した C_{min} 値が一定であったことから、いったん定常状態に到達した後は、ロペグインターフェロン アルファ-2b の PK は線形であることが示唆された。なお、初回投与後、2 週間ごとに用量を漸増したため、ロペグインターフェロン アルファ-2b の蓄積性は評価できなかった。

図 2.7.2-9 ロペグインターフェロン アルファ-2b を皮下投与したときの来院ごとの C_{min} の平均値（±SD）（PROUD-PV 試験）



Source: 5.3.5.1.1 PROUD-PV CSR Extracted from Figure 14.2.16.2.1.1 and Figure 14.2.16.2.2.1
NOTE: Concentration = C_{min} collected before dose administration.
C_{min} values below the lower limit of quantitation (LLOQ) were assigned a value of LLOQ/2 (173.6 pg/mL/2).
Abbreviations: C_{min} – trough concentration collected prior to the administration of the next dose; CSR – clinical study report; LLOQ – lower limit of quantification; N – number of patients; mL – milliliter; pg – picogram; Scr – Screening visit; SD – standard deviation; V – visit; W – week

表 2.7.2-9　来院ごとのロペグインターフェロン アルファ-2b の皮下用量及び C_{min} の要約統計量（PROUD-PV 試験）

Visit ID	Actual Dose (µg) Median (Min-Max) [N]	Original C_{min} (ng/mL) Median (Min-Max) GMean [N/N_{LLOQ}]	Dose-Normalized C_{min} (ng/mL/µg) Median (Min-Max) GMean [N/N_{LLOQ}]
Screening	NA	NA (NA) NA [61/61]	NA (NA) NA [61/61]
Week 4 (Visit 3)	150 (50-150) [25]	3.02 (0.09-19.00) 1.85 [25/3]	0.022 (0.001-0.179) 0.001 [25/3]
Week 12 (Visit 7)	300 (100-350) [82]	8.58 (1.84-25.61) 8.68 [82/0]	0.032 (0.009-0.084) 0.031 [82/0]
Week 26 (Visit 14)	400 (100-500) [92]	13.71 (0.09-44.62) 12.22 [92/1]	0.037 (0.0003-0.112) 0.035 [92/1]
Week 40 (Visit 21)	450 (100-500) [95]	14.35 (1.10-40.46) 13.58 [95/0]	0.037 (0.002-0.093) 0.037 [95/0]
Week 52 (EOT)	450 (50-500) [84]	15.71 (0.55-48.05) 12.30 [84/0]	0.038 (0.002-0.120) 0.035 [84/0]

Source: 5.3.5.1.1 PROUD-PV CSR Table 14.2.16.3
NOTE: C_{min} in pg/mL was converted to ng/mL.
Abbreviations: µg – microgram; C_{min} – trough concentration collected prior to the administration of the next dose; CSR – clinical study report; EOT – end of treatment; GMean – geometric mean; ID – identification; LLOQ – lower limit of quantification; Max – maximum; Min – minimum; mL – milliliter; N – number of patients; NA – not available or not applicable; ng – nanogram; N_{LLOQ} – number of patients with C_{min} values < LLOQ; pg – picogram

2.7.2.2.1.6　第 II 相 A19-201 試験（日本人試験：5.3.5.2.1）

A19-201 試験は、現在の標準治療が困難な日本人成人 PV 患者を対象として、ロペグインターフェロン アルファ-2b（P1101）の有効性及び安全性を検討する第 II 相単一群試験であった。試験の概要を表 2.7.2-1 に示す。

初回皮下投与（Week 0）及び反復皮下投与（Week 28）時に、以下の測定時点で各被験者から 4 回 PK 評価用検体を採取した：投与前（0 時間）、投与後 48 時間（± 24 時間）、96 時間（± 24 時間）及び 168 時間（± 24 時間）。また、トラフ時の PK 評価用検体を、投与終了来院及び試験終了（安全性追跡調査）来院時を含む来院ごとに採取した。

ロペグインターフェロン アルファ-2b を初回皮下投与（Week 0）又は反復皮下投与（Week 28）して、ノンコンパートメント法を用いた PK 解析を実施した。得られた PK パラメータは、用量別に記述統計量を用いて表で示した（A19-201 CSR Listing 16.1.13）。また、PPK 解析を別途実施した（2.7.2.3.4.2 参照）。

ロペグインターフェロン アルファ-2b を日本人 PV 患者に初回皮下投与（Week 0）又は反復皮下投与（Week 28）したときの PK パラメータを表 2.7.2-10 に示す。日本人 PV 患者において、50～500 µg を 2 週間ごとに 1 回反復皮下投与したとき、t_{max} の中央値は約 4～7 日、$t_{1/2}$ の平均値は約 3～17 日であった。450 µg（N = 2）を 2 週間ごとに 1 回反復皮下投与したときの平均 C_{max} は 58.5 ng/mL であり、PEGINVERA 試験の結果（平均 C_{max} は 48.64 ng/mL［PEGINVERA CSR Table14.4.1.4.1］）とほぼ同程度と考えられた。平均 AUC_{last} は 14700 ng•h/mL［= 612.5 ng•day/mL（N = 2）］であった。

表 2.7.2-10　日本人 PV 患者にロペグインターフェロン アルファ-2b を初回皮下投与（Week 0）及び反復皮下投与（Week 28）したときの PK パラメータ

Dose (μg)	PK parameter					
	C_{max} (ng/mL)		t_{max} (h)		C_t (ng/mL)	
	N	Mean (Min - Max)	N	Median (Min - Max)	N	Mean (Min - Max)
50[a]	12	4.44 (0.967 – 9.69)	12	107 (26.5 – 166)	12	1.46 (0.055 – 5.40)
100[a]	17	8.05 (0.485 – 13.0)	17	91.4 (45.8 – 171)	17	2.76 (0.054 – 8.01)
150	3	16.5 (11.5 – 24.9)	3	165 (94.6 – 166)	3	10.0 (8.45 – 12.5)
250	3	35.7 (28.1 – 46.5)	3	165 (93.7 – 166)	3	20.8 (15.9 –29.1)
300	1	33.3 (–)	1	94.6 (–)	1	18.9 (–)
350	3	42.5 (15.8 – 79.7)	3	167 (166 – 357)	3	20.4 (15.8 – 28.3)
400	2	64.8 (45.1 – 84.4)	2	141 (117 – 165)	2	44.1 (11.1 – 77.2)
450	2	58.5 (34.8 – 82.3)	2	105 (44.9 – 164)	2	26.5 (21.5 – 31.4)
500	13	50.3 (31.1 – 84.0)	13	95.1 (45.1 – 166)	13	26.9 (12.4 – 77.4)

Dose (μg)	AUC_{last} (ng•h/mL)		$AUC_{0-\infty}$ (ng•h/mL) [b]		λ_z (h^{-1})	
	N	Mean (Min - Max)	N	Mean (Min - Max)	N	Mean (Min - Max)
50[a]	12	828 (109 – 2210)	7	1090 (168 - 2930)	7	0.015 (0.0051 – 0.029)
100[a]	17	1310 (38.4 – 2460)	8	2080 (920 - 2890)	8	0.0104 (0.0065 – 0.0258)
150	3	4660 (3470 – 6720)	1	3490 (–)	1	0.00173 (–)
250	3	9710 (7900 – 13000)	1	7990 (–)	1	0.00279 (–)
300	1	9360 (–)	1	9390 (–)	1	0.00324 (–)
350	3	12400 (4900 – 23500)	2	12900 (4570 - 21200)	0	– (–)
400	2	18000 (9830 – 26100)	1	9860 (–)	1	0.00702 (–)
450	2	14700 (11000 – 18300)	2	14200 (10000 - 18400)	1	0.00362 (–)
500	13	13100 (8250 – 24300)	9	11100 (8220 - 18300)	9	0.00399 (0.00296 – 0.0061)

Dose (μg)	$t_{1/2}$ (h)		CL/F (L/h)		V_d/F (L)	
	N	Mean (Min - Max)	N	Mean (Min - Max)	N	Mean (Min - Max)
50	7	65.6 (23.7 – 137)	7	0.0999 (0.017 – 0.297)	7	6.99 (3.36 – 23.6)
100	8	82.1 (26.9 – 107)	8	0.0562 (0.035 – 0.109)	8	6.10 (4.10 – 11.8)
150	1	400 (–)	1	0.043 (–)	1	24.8 (–)
250	1	249 (–)	1	0.0313 (–)	1	11.2 (–)
300	1	214 (–)	1	0.032 (–)	1	9.86 (–)
350	0	– (–)	2	0.0466 (0.017 – 0.077)	0	– (–)
400	1	98.8 (–)	1	0.0406 (–)	1	5.79 (–)
450	1	192 (–)	2	0.0346 (0.0244 – 0.0448)	1	6.75 (–)
500	9	184 (114 – 234)	9	0.0481 (0.027 – 0.061)	9	12.8 (7.94 – 20.5)

Source: 5.3.5.2.1 A19-201 CSR Listing 16.1.13 (Table 3 to Table 11)
a: The starting 50 and 100 μg P1101 doses were administered at Week 0; all PV patients received P1101 doses greater than 100 μg by Week 28.
b: For Week 28 (150 to 500 μg dosing regimens), AUC_{0-336} was reported in place of $AUC_{0-\infty}$

2.7.2.2.2　PD

ロペグインターフェロン アルファ-2b の PD については、健康成人被験者又は成人 PV 患者における 2',5'-オリゴアデニル酸合成酵素（OAS）、ネオプテリン及び β2-ミクログロブリン（β2M）濃度に対する影響、並びに血液学的パラメータ（HCT、PLT 及び WBC）の変化量を評価した。血液学的パラメータの PK/PD 解析については 2.7.2.3.5.2 に示す。

2.7.2.2.2.1　　第 I 相 A17-102 試験（日本人及び白人試験：5.3.3.1.1）

A17-102 試験では、日本人及び白人健康成人被験者を対象に 3 用量（100、200 及び 300 µg）のロペグインターフェロン アルファ-2b（P1101）を単回皮下投与したときの PD を比較した。

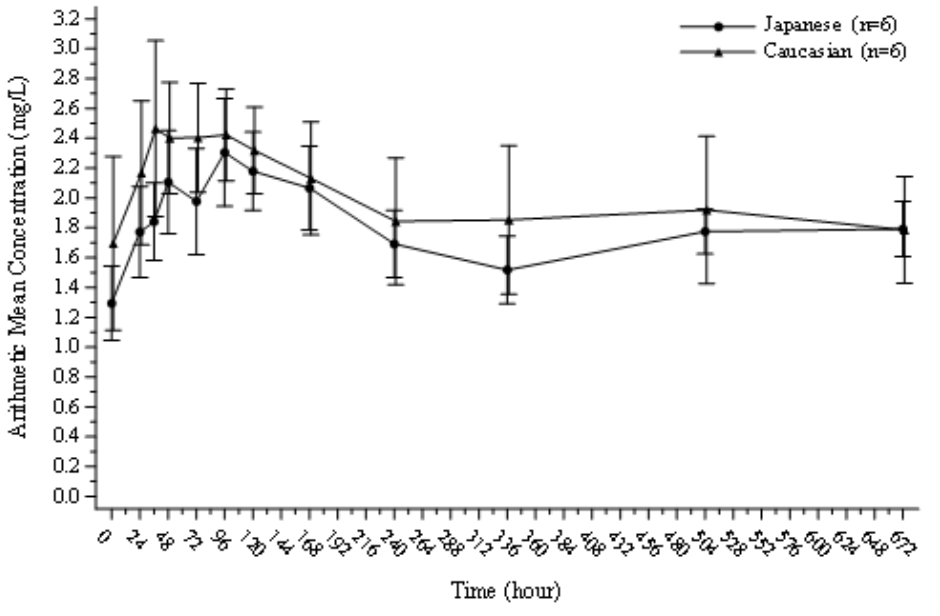
当初は OAS を検討する計画としていたが、OAS を定量するための市販キットが入手できなかったため、β2M に変更した。試験の概要を表 2.7.2-1 に示す。

2.7.2.2.2.1.1　　β2M

ロペグインターフェロン アルファ-2b を 100、200 及び 300 µg の用量で単回皮下投与したときの平均（±SD）血清中 β2M 濃度推移を図 2.7.2-10、図 2.7.2-11 及び図 2.7.2-12 に、得られた PD パラメータを表 2.7.2-11 に示す。

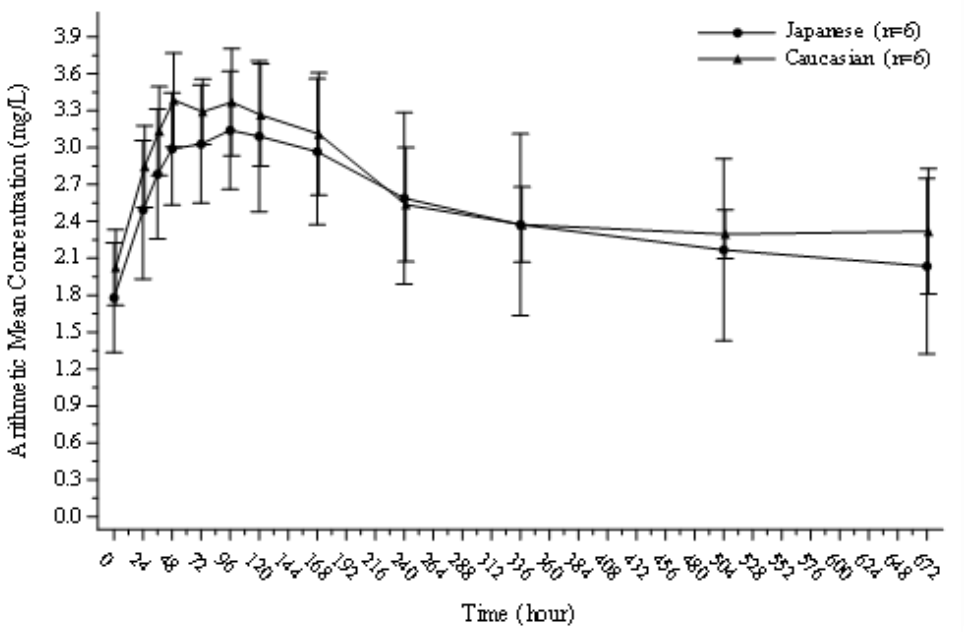
両民族群において、各用量を単回皮下投与後の測定時点別の β2M 濃度のベースラインからの変化量（CFB）の平均値の最大値は、用量の増加に伴い増大した。日本人被験者における β2M 濃度の平均 CFB の最大値は 1.011～1.445 mg/L であった（A17-02 CSR Table 14.2.6）。一方、白人被験者における β2M 濃度の平均 CFB の最大値は 0.7685～1.649 mg/L であった。B2M の CFB の最終濃度測定可能時間までの血清中バイオマーカーの効果-時間曲線下面積（$AUEC_{last}$）及び最高バイオマーカー濃度（E_{max}）の平均値は、日本人被験者と白人被験者で大部分が重なり合っていた。日本人被験者における β2M の CFB の平均 $AUEC_{last}$ は、用量の増加に伴って 335.3 µg•h/mL から 498.3 µg•h/mL へと増加した。一方、白人被験者における β2M の CFB の平均 $AUEC_{last}$ は、用量の増加に伴って 195.5 µg•h/mL から 581.2 µg•h/mL へと増加した。日本人被験者における β2M の CFB の平均 E_{max} は用量の増加に伴って 1.062 µg/mL から 1.519 µg/mL へと増加した。一方、白人被験者における β2M の CFB の平均 E_{max} は、用量の増加に伴って 0.9853 µg/mL から 1.757 µg/mL へと増加した。B2M の CFB の平均 $AUEC_{last}$ 及び平均 E_{max} の最大値には、日本人被験者と白人被験者で差は認められなかった[Miyachi N, 2021]。

図 2.7.2-10　ロペグインターフェロン アルファ-2b を 100 µg の用量で単回皮下投与したときの民族別の平均（±SD）実測血清中 β2M 濃度推移（線形目盛）（PD 解析対象集団）



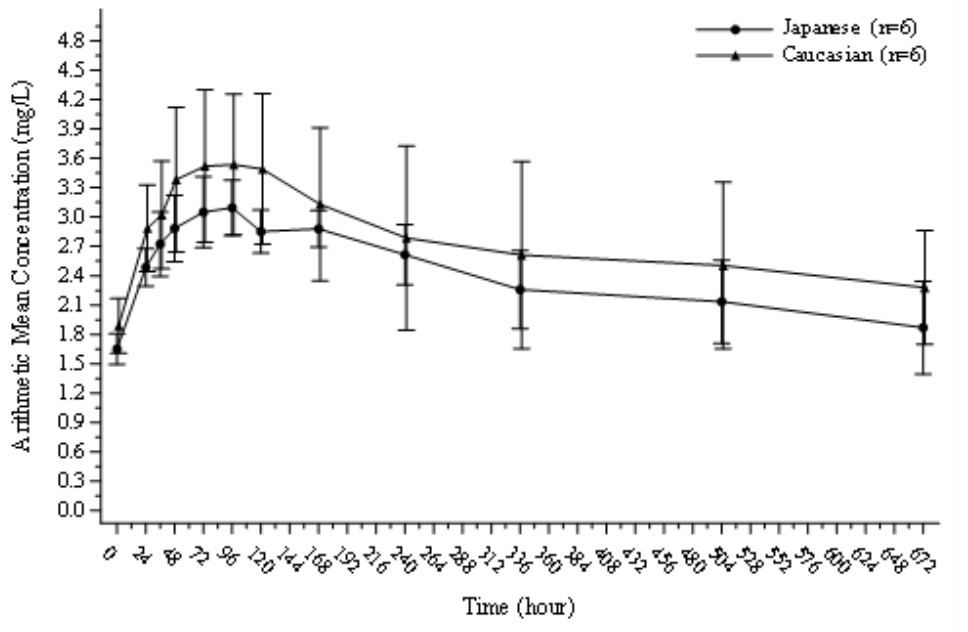
Source: 5.3.3.1.1 A17-102 CSR Figure 14.2.7

図 2.7.2-11　ロペグインターフェロン アルファ-2b を 200 μg の用量で単回皮下投与したときの民族別の平均（±SD）実測血清中 β2M 濃度推移（線形目盛）（PD 解析対象集団）



Source: 5.3.3.1.1 A17-102 CSR Figure 14.2.11

図 2.7.2-12　ロペグインターフェロン アルファ-2b を 300 μg の用量で単回皮下投与したときの民族別の平均（±SD）実測血清中 β2M 濃度推移（線形目盛）（PD 解析対象集団）



Source: 5.3.3.1.1 A17-102 CSR Figure 14.2.15

表 2.7.2-11　民族別の血清中 β2M 及びネオプテリンの PD パラメータ（PD 解析対象集団）

Parameter			Japanese			Caucasian		
			100 µg (n= 6)	200 µg (n= 6)	300 µg (n= 6)	100 µg (n= 6)	200 µg (n= 6)	300 µg (n= 6)
β2-microglobulin								
$AUEC_{last}$	Observed	Mean ± SD	1207 ± 68.78	1649 ± 362.4	1605 ± 180.6	1341 ± 257.1	1750 ± 166.2	1856 ± 513.3
(µg•h/mL)	CFB	Mean ± SD	335.3 ± 138.6	457.5 ± 383.1	498.3 ± 173.1	195.5 ± 318.1	388.5 ± 178.1	581.2 ± 370.2
E_{max} (µg/mL)	Observed	Mean ± SD	2.356 ± 0.2834	3.252 ± 0.5436	3.169 ± 0.2108	2.681 ± 0.4713	3.466 ± 0.4015	3.644 ± 0.7661
	CFB	Mean ± SD	1.062 ± 0.2611	1.472 ± 0.3396	1.519 ± 0.1057	0.9853 ± 0.5478	1.441 ± 0.2517	1.757 ± 0.6641
t_{max} (h) [a]	Observed	Median (min, max)	96.0 (96, 671)	120.0 (72, 240)	84.2 (72, 238)	72.0 (36.1, 505)	72.0 (48, 96)	84.0 (24, 121)
Neopterin								
$AUEC_{last}$	Observed	Mean ± SD	6298 ± 1262	10040 ± 2758	11690 ± 5146	8897 ± 2673	10100 ± 1058	12510 ± 3500
(nmol•h/L)	CFB	Mean ± SD	2977 ± 887.3	5545 ± 1571	6871 ± 3835	2815 ± 3065	5064 ± 2001	6760 ± 3053
E_{max} (nmol/L)	Observed	Mean ± SD	19.70 ± 2.751	35.30 ± 16.15	42.87 ± 19.51	26.06 ± 9.065	36.36 ± 7.287	40.50 ± 12.77
	CFB	Mean ± SD	14.77 ± 2.748	28.59 ± 14.67	35.69 ± 17.36	17.06 ± 9.464	28.88 ± 8.429	31.97 ± 12.06
t_{max} (h) [a]	Observed	Median (min, max)	48.1 (24.0, 96.1)	48.0 (24.0, 48.1)	36.0 (24.0, 48.0)	48.0 (36.0, 96.0)	48.0 (36.0, 72.0)	48.1 (36.2, 121)

Source: 5.3.3.1.1 A17-102 CSR Table 14.2.9, Table 14.2.10, Table 14.2.11 and Table 14.2.12

a Only median, minimum and maximum are displayed for t_{max}. Only observed t_{max} values are displayed as CFB values were identical.

Abbreviations: β2M – beta-2 microglobulin; CFB – change from baseline; CV% – coefficient of variation; SD – standard deviation; n – number of subjects with an observation

2.7.2.2.2.1.2 ネオプテリン

ネオプテリンの PD パラメータを表 2.7.2-11 に示す。両民族において、各用量を単回皮下投与後の測定時点別のネオプテリン濃度の平均 CFB の最大値は、用量の増加に伴って増加した。日本人被験者の各用量におけるネオプテリン濃度の平均 CFB の最大値は 13.62～33.97 nM であった（A17-102 CSR Table 14.2.8）。一方、白人被験者の各用量におけるネオプテリン濃度の平均 CFB の最大値は 15.46～29.89 nM であった。ネオプテリンの CFB の平均 $AUEC_{last}$ 及び平均 E_{max} は、日本人被験者と白人被験者で大部分が重なり合っていた。日本人被験者におけるネオプテリンの CFB の平均 $AUEC_{last}$ は、用量の増加に伴って 2977 nmol•h/L から 6871 nmol•h/L へと増加した。同様に、白人被験者におけるネオプテリンの CFB の平均 $AUEC_{last}$ は、用量の増加に伴って 2815 nmol•h/L から 6760 nmol•h/L へと増加した。日本人被験者におけるネオプテリンの CFB の平均 E_{max} は、用量の増加に伴って 14.77 nmol/L から 35.69 nmol/L へと増加した。同様に、白人被験者におけるネオプテリンの CFB の平均 E_{max} は、用量の増加に伴って 17.06 nmol/L から 31.97 nmol/L へと増加した（A17-102 CSR Table 14.2.12）。ネオプテリンの CFB の平均 $AUEC_{last}$ 及び平均 E_{max} の最大値は、日本人被験者と白人被験者で類似していた[Miyachi N, 2021]。

2.7.2.2.2.2 第 I 相 A09-102-P1101 試験（非日本人試験：5.3.3.1.3）

A09-102-P1101 試験では、健康成人男性を対象に、ロペグインターフェロン アルファ-2b（24～270 µg）又は PEGASYS®180 µg を単回皮下投与したときの OAS 及びネオプテリンの血清中濃度に対する影響を検討した。更に、ロペグインターフェロン アルファ-2b 及び PEGASYS®を 180 µg の用量で単回皮下投与したときの PD 作用を比較した。試験の概要を表 2.7.2-1 に示す。E_{max}、E_{max} 到達時間（t_{max}）及び AUC_{last} を評価した（A09-102-P1101 CSR Section 11.4）。

OAS 及びネオプテリンの PD パラメータを表 2.7.2-12 に示す。ロペグインターフェロン アルファ-2b を投与すると、OAS 濃度は上昇した。OAS の平均 E_{max} は、ロペグインターフェロン アルファ-2b の用量増加に伴って増加し、平均 t_{max} は約 7～9 日であった。同様に、OAS の平均 AUC_{last} も用量増加に伴って増加した。ネオプテリンの E_{max} 及び AUC_{last} についても同様の傾向が認められた。一方、OAS の t_{max} と比較して、ネオテリンの t_{max} は短かった（約 2～4 日）。被験者間の PD パラメータのばらつきが大きいため、ロペグインターフェロン アルファ-2b の PD パラメータの用量比例性について、パワーモデルを用いた解析を行わなかった。しかし、いずれの PD パラメータ（E_{max} 及び AUC_{last}）とも用量と比例関係にあると考えられた（図 2.7.2-13）。

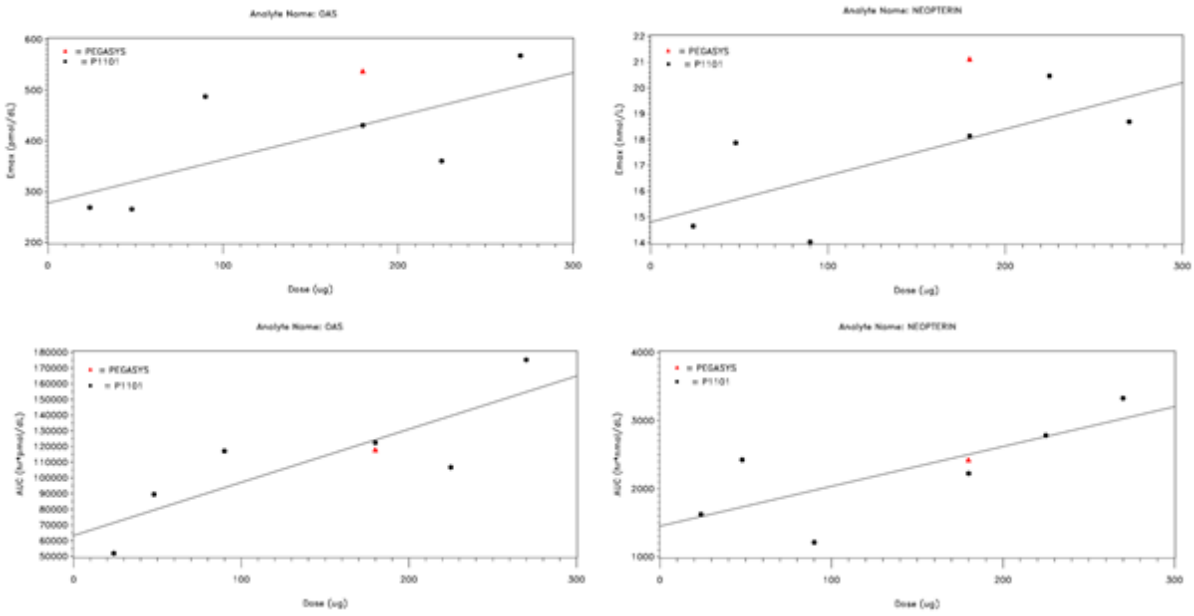
180 µg の同一用量での OAS 及びネオプテリンの PD パラメータは、ロペグインターフェロン アルファ-2b と PEGASYS®の間に統計学的な差は認められず、ロペグインターフェロン アルファ-2b は PEGASYS®と同程度の PD 活性を有すると考えられた。個々の被験者データ（A09-102-P1101 CSR Listing 16.2.12）から算出した平均 OAS データを用いると、投与 336 時間後（皮下投与後 14 日目）のロペグインターフェロン アルファ-2b の PD 活性は、24 及び 48 µg の用量でそれぞれベースライン値の約 4 倍及び 7 倍高かった。180 µg の用量での皮下投与後 14 日目の PD 活性は、ロペグインターフェロン アルファ-2b 及び PEGASYS®でそれぞれベースライン値の約 6 倍及び 5 倍であった。皮下投与後 14 日目のネオプテリンの PD 活性は、両薬剤ともベースライン値と同程度であった（A09-102-P1101 CSR Listing 16.2.12）。

表 2.7.2-12　ロペグインターフェロン アルファ-2b 又は PEGASYS®を皮下投与したときの PD パラメータの要約統計量（A09-102-P1101 試験）

PD Parameter	Ropeginterferon Alfa-2b Dose						PEGASYS®
Statistics	24 µg (N=6)	48 µg (N=6)	90 µg (N=6)	180 µg (N=6)	225 µg (N=6)	270 µg (N=6)	180 µg (N=12)
OAS							
E_{max} (pmol/dL) Mean (SD)	268.96 (125.53)	265.71 (96.83)	487.53 (194.42)	430.81 (210.51)	360.69 (135.25)	567.94 (378.40)	541.02 (580.47)
t_{max} (h) Mean (SD)	176.55 (111.20)	172.12 (88.04)	160.25 (89.26)	212.17 (160.34)	222.36 (127.79)	163.94 (95.35)	122.13 (67.28)
t_{max} (day) Mean (SD)	7.36 (4.63)	7.17 (3.67)	6.68 (3.72)	8.84 (6.68)	9.27 (5.32)	6.83 (3.97)	5.09 (2.80)
AUC_{last} (pmol•h/dL) Mean (SD)	51970 (24942)	89552 (45279)	117122 (73455)	122506 (49366)	106759 (55986)	175233 (107138)	119272 (43689)
Neopterin							
E_{max} (nmol/L) Mean (SD)	14.65 (4.25)	17.87 (7.11)	14.03 (1.53)	18.14 (5.33)	20.47 (3.51)	18.69 (6.46)	21.21 (4.85)
t_{max} (h) Mean (SD)	104.16 (115.24)	60.10 (20.22)	72.08 (48.14)	48.12 (0.10)	60.08 (20.25)	52.00 (9.80)	50.54 (6.92)
t_{max} (day) Mean (SD)	4.34 (4.80)	2.50 (0.84)	3.00 (2.01)	2.01 (0.004)	2.50 (0.84)	2.17 (0.41)	2.11 (0.29)
AUC_{last} (nmol•h/L) Mean (SD)	1624 (420)	2424 (1437)	1213 (970)	2224 (1087)	2783 (407)	3328 (1392)	2453 (1482)

Source: 5.3.3.1.3 A09-102-P1101 CSR Table 11 and Table 12
NOTE: AUC_{last} values were rounded up or down.
t_{max} (day) was calculated by dividing t_{max} (h) by 24 hours.
PEGASYS® = peginterferon alfa-2a.
Abbreviations: µg – microgram; AUC_{last} – area under the curve from time 0 to the time of last quantifiable concentration; dL – deciliter; E_{max} – maximum observed concentration; CSR – clinical study report; h – hour; L – liter; N – number of subjects; OAS – 2' 5'–oligoadenylate synthase; PD – pharmacodynamic; SD – standard deviation; t_{max} – time to E_{max}

図 2.7.2-13　PD パラメータとロペグインターフェロン アルファ-2b の皮下用量との関係（A09-102-P1101 試験）



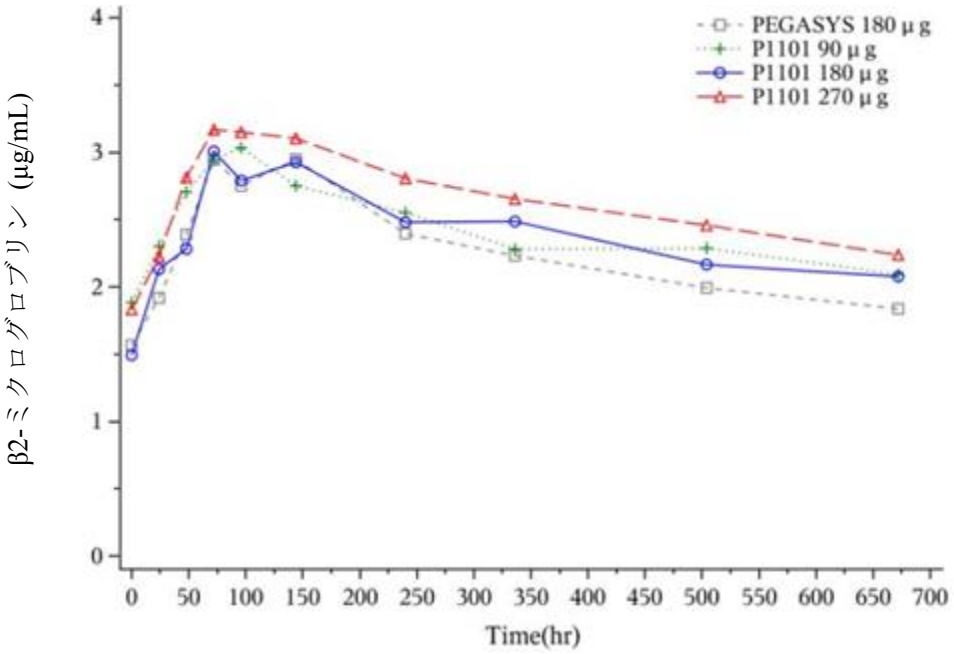
Source: 5.3.3.1.3 A09-102-P1101 CSR Figure 14.2.11.14 and Figure 14.2.11.16
NOTE: P1101 = ropeginterferon alfa-2b; PEGASYS® = peginterferon alfa-2a.
Abbreviations: µg – microgram; AUC_{last} – area under the curve from time 0 to the time of last quantifiable concentration; dL – deciliter; E_{max} – maximum observed concentration; CSR – clinical study report; hr – hour; L – liter; pmol – picomole; OAS – 2' 5'-oligoadenylate synthase; PD – pharmacodynamic

2.7.2.2.2.3　　第 I 相 A17-101 試験（中国人試験：5.3.3.1.2）

A17-101 試験では、中国人健康成人被験者に 3 用量（90、180 及び 270 μg）のロペグインターフェロン アルファ-2b（P1101）を単回皮下投与したときの PD パラメータを PEGASYS® 180 μg 投与と比較した。OAS 及びネオプテリンについては、ネオプテリンの incurred sample reanalysis（ISR）バリデーション及び OAS のバリデーションが失敗したため、ネオプテリン及び OAS 濃度は正確性及び信頼性に欠けることから、それらの結果は治験総括報告書（CSR）に報告されていない。試験の概要を表 2.7.2-1 に示す。

β2M の平均血清中濃度推移を図 2.7.2-14 に、得られた PD パラメータを表 2.7.2-13 に示す。ロペグインターフェロン アルファ-2b を 90、180 及び 270 μg の用量で単回皮下投与したときの β2M 濃度は、それぞれ投与後 96、84 及び 96 時間に最高値に達した。3 用量群の E_{max} はいずれも約 3 μg/mL、$AUEC_{last}$ はそれぞれ 1624、1608 及び 1775 μg•h/mL であった。PEGASYS® 180 μg を単回皮下投与したときの β2M 濃度は、投与後 120 時間で最高値に達した。PEGASYS® 180 μg の E_{max} は 3 μg/mL、$AUEC_{last}$ は 1515 μg•h/mL であった。

図 2.7.2-14　ロペグインターフェロン アルファ-2b 又は PEGASYS®を中国人健康被験者に単回皮下投与したときの平均血清中 β2M 濃度推移（A17-101 試験）



Source: 5.3.3.1.2 A17-101 CSR Figure 9

表 2.7.2-13 PEGASYS®又はロペグインターフェロン アルファ-2b を中国人健康被験者に単回皮下投与したときの β2M の PD パラメータ

Cohort	Statistics	E_{max} (μg/mL)	t_{max} (h)	AUC_{last} (μg•h/mL)
PEGASYS® 180 μg	n	10	10	10
	Mean	3.137	112.800	1514.589
	SD	0.572	34.035	276.887
	CV%	18.24	30.17	18.28
	Median	3.106	120.000	1405.587
	Min	2.25	72.00	1155.35
	Max	3.94	144.00	1968.39
P1101 90 μg	n	10	10	10
	Mean	3.126	122.400	1624.438
	SD	0.670	92.917	291.816
	CV%	21.45	75.91	17.96
	Median	3.079	96.000	1620.355
	Min	2.06	24.00	1168.24
	Max	4.25	336.00	1975.71
P1101 180 μg	n	10	10	10
	Mean	3.187	117.600	1607.732
	SD	0.555	81.937	321.337
	CV%	17.41	69.67	19.99
	Median	3.248	84.000	1551.883
	Min	2.40	72.00	1180.12
	Max	3.89	336.00	2150.05
P1101 270 μg	n	10	10	10
	Mean	3.341	132.000	1774.526
	SD	0.612	87.818	280.229
	CV%	18.31	66.53	15.79
	Median	3.344	96.000	1751.862
	Min	2.50	72.00	1428.96
	Max	4.62	336.00	2357.55

Source: 5.3.3.1.2 A17-101 CSR Table 12

2.7.2.2.2.4 第 I/II 相 PEGINVERA 試験（非日本人試験：5.3.5.2.1）

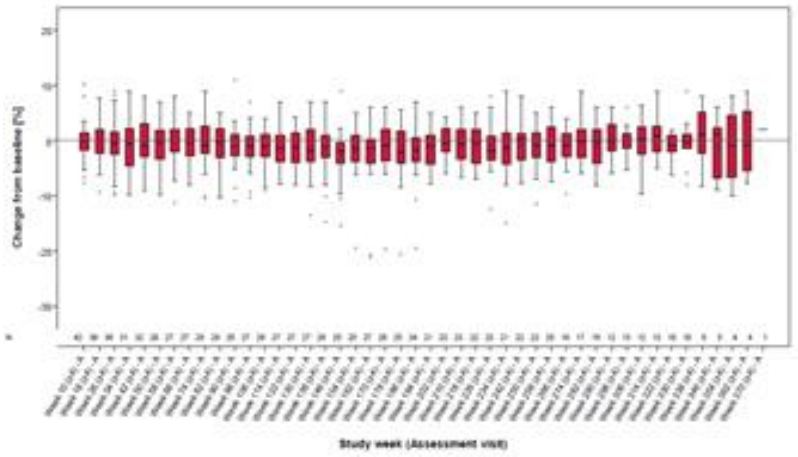
PEGINVERA 試験の第 II 相パートで、OAS 及びネオプテリンに対するロペグインターフェロン アルファ-2b の影響を評価した。試験の概要を表 2.7.2-1 に示す。ロペグインターフェロン アルファ-2b の一定用量（至適用量）を 2 週間ごとに 5 回連続投与した後、PK 検体と一緒にバイオマーカー検体を採取した。LLOQ 未満の濃度は 0 で置き換えた。検体の 50%以上でバイオマーカー濃度が定量可能であった場合、記述統計量を算出した（PEGINVERA CSR Section 14.4.3）。

患者 19 例では、5 回連続投与の 1 回目又は 2 回目の投与前のみでデータが得られた。OAS 又はネオプテリン濃度と治験薬の用量との間に明らかな傾向は認められず、蓄積作用も認められなかった（PEGINVERA CSR Table 14.4.3.1 及び Table 14.4.3.2）。

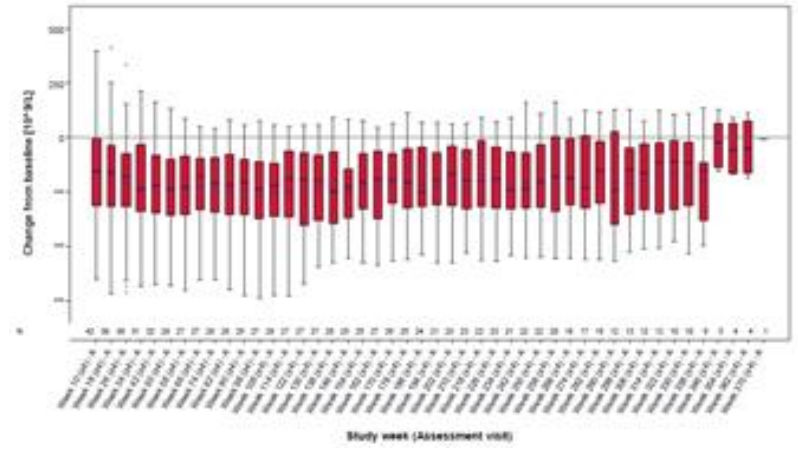
血液学的パラメータを 370 週目（Week 370）まで評価した。ベースライン（Day 0）時の HCT 値の中央値は 43.3%であった。114 週目、122 週目、126 週目、134 週目、138 週目、142 週目及び 150 週目における HCT 値の中央値は 41.5～42.8%で、ベースライン値と比較して統計学的に有意に低かった（$p < 0.05$）。ベースライン（Day 0）時の PLT 値の中央値は 404.50×10^9/L であった。2 週目及び 4 週目を除くすべての評価時点で、PLT 値はベースライン値と比較して統計学的に有意に低かった（$p < 0.05$）。ベースライン（Day 0）時の WBC 数の中央値は 10.93×10^9/L であった。WBC 数は、すべての評価時点でベースライン値と比較して統計学的に有意に低かった（$p < 0.05$）。血液学的パラメータの箱ひげ図を図 2.7.2-15 に示す。

図 2.7.2-15　血液学的パラメータのベースラインからの変化量の箱ひげ図
（PEGINVERA 試験）

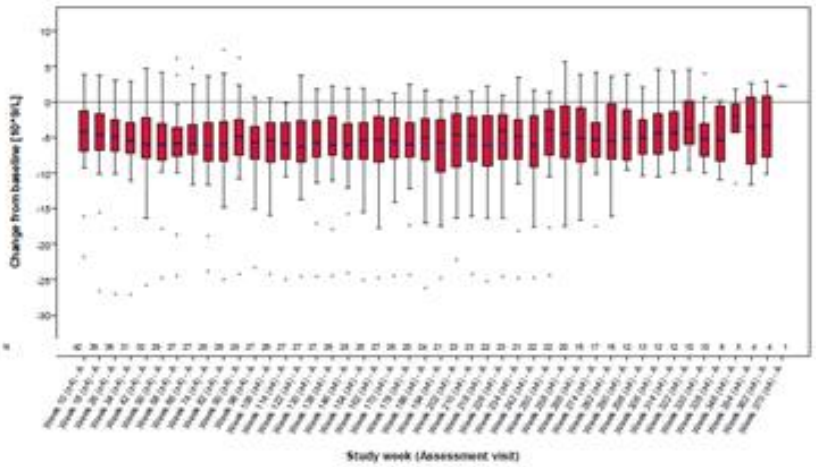
HCT



PLT



WBC



Source: 5.3.5.2.2 PEGINVERA CSR Figure 11-9, Figure 11-10 and Figure 11-11
NOTE: Boxes represent inter-quartile range ([IQR] 25th to 75th percentiles of distribution); the solid lines inside the boxes represent median values; whiskers represent 1.5 x IQR; and symbols represent outliers.
Abbreviations: CSR – clinical study report; HCT – hematocrit; N – number of patients; PLT – platelet; WBC – white blood cell

2.7.2.2.2.5 第 III 相 PROUD-PV 試験（非日本人試験：5.3.5.1.1）

PROUD-PV 試験では、OAS 及びネオプテリンに対するロペグインターフェロン アルファ-2b の作用は評価しなかった。

血液学的パラメータに対するロペグインターフェロン アルファ-2b 及び HU の影響を PROUD-PV 試験で比較した（PROUD-PV CSR Section 11.4）。試験の概要を表 2.7.2-1 に示す。26 週目（Week 26）の HCT 奏効率（瀉血なしで 45%未満）は、ロペグインターフェロン アルファ-2b（奏効率 36.6%）投与群と比較して、HU 投与群で明らかに高かった（奏効率 53.8%）。しかし、52 週目（投与終了時）では、ロペグインターフェロン アルファ-2b 投与群で 45.2%、HU 投与群で 55.1%と、両投与群間の奏効率の差は小さくなった（表 2.7.2-14）。

12 週目の PLT 奏効率には差が認められたが（ロペグインターフェロン アルファ-2b 投与群で 60%、HU 投与群で 75.3%）、26 週目では差がみえなくなり（ロペグインターフェロン アルファ-2b 投与群 75.7%、HU 投与群 75.9%）、投与終了時まで同様な値であった。投与終了時来院での奏効率は、ロペグインターフェロン アルファ-2b 投与群で 74.8%、HU 投与群で 73.4%であった。

WBC 数の奏効率は、12 週目から投与終了時まで、ロペグインターフェロン アルファ-2b 投与群と HU 投与群で同程度であった（投与終了時でそれぞれ 78.2 及び 80.2%）。

表 2.7.2-14 投与終了時の血液学的パラメータにおける奏効率（PROUD-PV 試験）

Parameter Criterion	Disease Response	Ropeginterferon Alfa-2b N (%)	HU N (%)	Difference (95% CI)	P-value
Hematocrit < 45% without Phlebotomy	Responder	N/Nmiss=124/3 56 (45.16%)	N/Nmiss=127/0 70 (55.12%)	-10.45 (-22.89 to 1.99)	0.0968
Platelets < 400 × 10^9 cells/L	Responder	N/Nmiss=123/4 92 (74.80%)	N/Nmiss=124/3 91 (73.39%)	1.26 (-9.65 to 12.16)	0.8213
White Blood Cells < 10 × 10^9 cells/L	Responder	N/Nmiss=124/3 97 (78.23%)	N/Nmiss=126/1 101 (80.16%)	-1.99 (-12.25 to 8.26)	0.6982

Source: 5.3.5.1.1 PROUD-PV CSR Table 11.4-2, Table 11.4-3, and Table 11.4-4
NOTE: P-value of Cochran-Mantel-Haenszel test for comparison of ropeginterferon alfa-2b vs. HU (not p-value for non-inferiority).
Abbreviations: CSR – clinical study report; CI – confidence interval; HU – hydroxyurea; L – liter; N – number of patients; Nmiss – number of patients with missing data

2.7.2.2.2.6 第 III 相 PEN-PV 試験（非日本人試験:5.3.5.2.3）

表 2.7.2-1 に要約した本第 III 相単一群試験は、PROUD-PV 試験のロペグインターフェロン アルファ-2b 投与群を完了した成人患者、又は第 IIIb 相 CONTINUATION-PV 試験に参加していた成人患者（ロペグインターフェロン アルファ-2b を投与中）を対象に実施した。Visit P1 は、PROUD-PV 試験の投与終了来院日から 2 週間後、又は CONTINUATION-PV 試験の最終評価 Visit の 2 週間後を PEN-PV 試験の初日と定義した。ロペグインターフェロン アルファ-2b は、PROUD-PV 試験で患者ごとに疾患奏功をもたらすように調整した至適用量を CONTINUATION-PV 試験で維持し、14 日間ごとにプレフィルドペン（PFP）を用いて自己投与した。血液学的パラメータは、12 週間の試験期間中、同様に推移した（PEN-PV CSR Table 14.2.4.1、Table 14.2.4.2、Table 14.2.4.3 及び Table 14.2.4.4）。

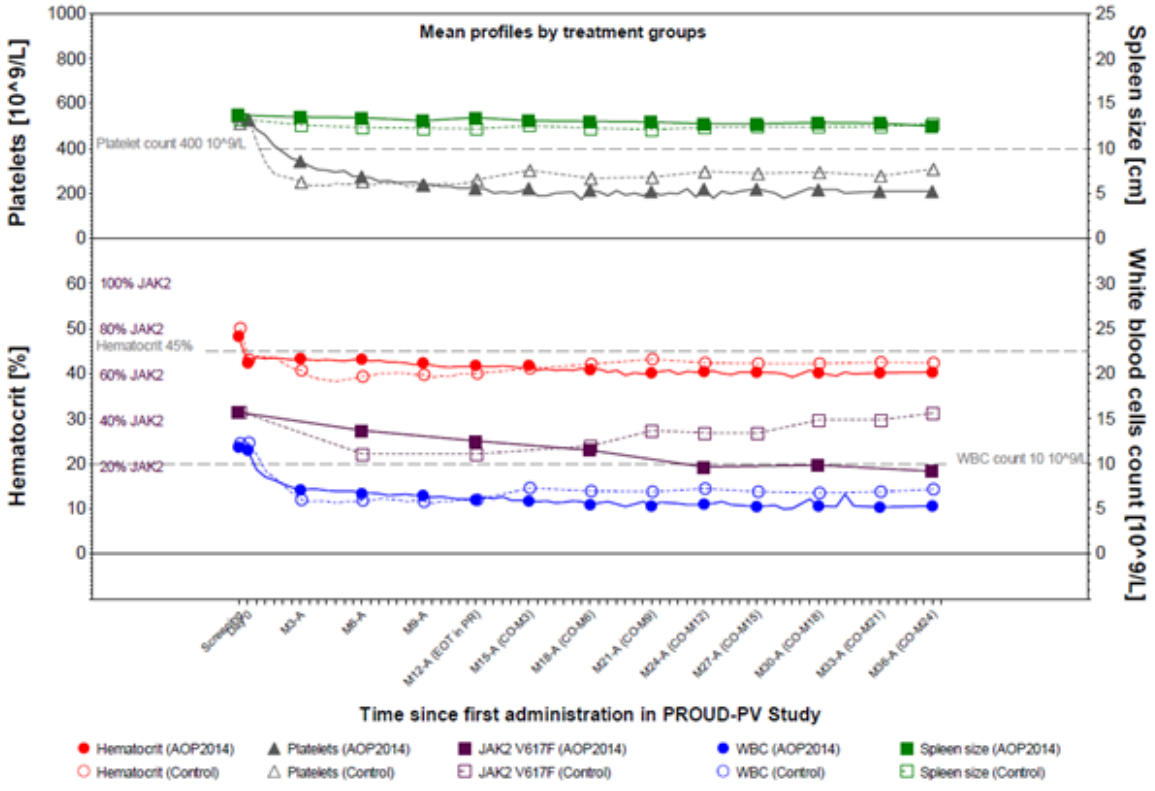
2.7.2.2.2.7 第 IIIb 相 CONTINUATION-PV 試験（非日本人試験：5.3.5.1.2）

本第 IIIb 相試験は、PV と診断された成人患者を対象に実施された第 III 相 PROUD-PV 試験の非盲検継続投与試験であった。試験の概要を表 2.7.2-1 に示す。第 III 相試験を完了した患者を本

CONTINUATION-PV 試験に組み入れた。PROUD-PV 試験でロペグインターフェロン　アルファ-2b の投与を受けた患者を本試験のロペグインターフェロン　アルファ-2b 投与群に、HU 投与患者を利用可能な最良の治療法（BAT［対照］）群に割り付けた。CONTINUATION-PV 試験の初日は、PROUD-PV 試験の投与終了来院、又は PEN-PV 試験の最終来院と一致させた（CONTINUATION-PV CSR Section 9.1）。

血液学的パラメータ（JAK2 及び脾臓サイズを含む）を図 2.7.2-16 に示す。ロペグインターフェロン アルファ-2b 投与群では、ベースラインから 36 ヵ月目まで平均 HCT 値は持続的に減少した。一方、対照群では、平均 HCT 値は最初にベースラインから 12 ヵ月目までは減少したが、その後 12 ヵ月目から 24 ヵ月目までは上昇し、24 ヵ月目から 36 ヵ月目までは一定となった。対照群では、平均 PLT 値が最初にベースラインから 12 ヵ月目まで減少し、その後 12 ヵ月目から 36 ヵ月目までわずかに上昇した。一方、ロペグインターフェロン　アルファ-2b 投与群では、平均 PLT 値はベースラインから 12 ヵ月目まで減少し、12 ヵ月目から 36 ヵ月目まで一定となった。平均 WBC 値のベースラインからの変化量は、12 ヵ月目では投与群間で有意差が認められなかったが、24 ヵ月目及び 36 ヵ月目では、対照群と比較して、ロペグインターフェロン　アルファ-2b 投与群でベースラインからの変化量が大きかった。

図 2.7.2-16　JAK2 及び脾臓サイズを含む血液学的パラメータの平均プロファイル（CONTINUATION-PV 試験）



Source: Module 5.3.5.1.2 CONTINUATION-PV CSR Figure 11-13
NOTE: AOP2014 = ropeginterferon alfa-2b; Control = best available treatment.
Abbreviations: % – percent; cm – centimeter; CO – CONTINUATION-PV Study; EOT – end of treatment; HCT – hematocrit; JAK2 – Janus kinase 2; L – liter; M – month; PR – PROUD-PV Study; WBC – white blood cell

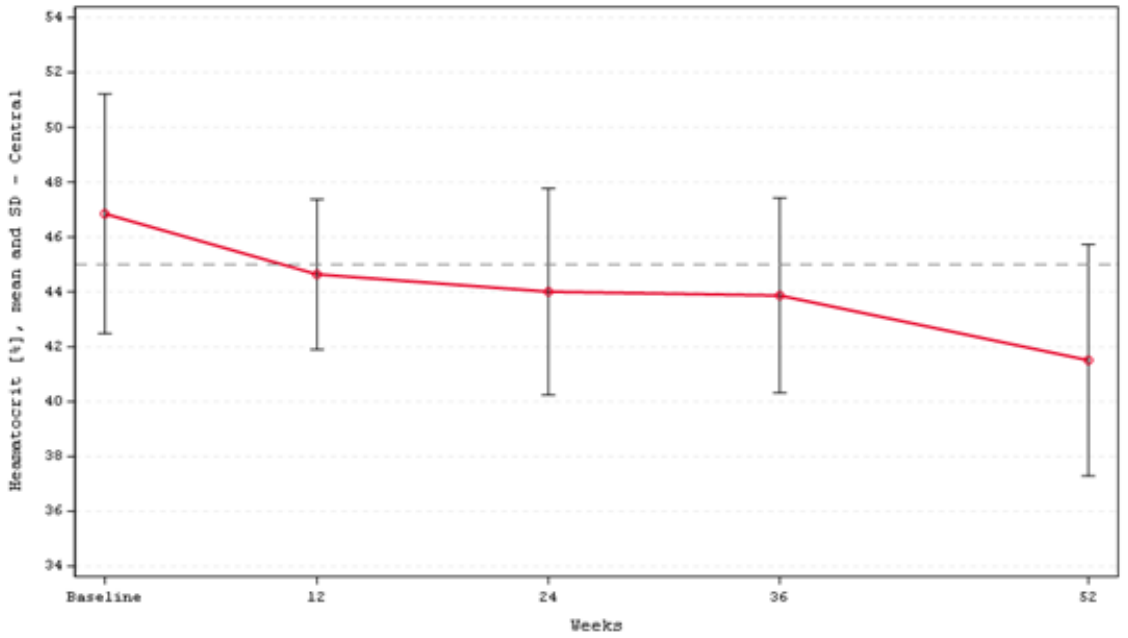
2.7.2.2.2.8　　第Ⅱ相 A19-201 試験（日本人試験：5.3.5.2.1）

日本人成人 PV 患者を対象とした第 II 相 A19-201 試験において、血液学的パラメーター（HCT、WBC 及び PT）の平均のプロファイルを図 2.7.2-17 に示す。

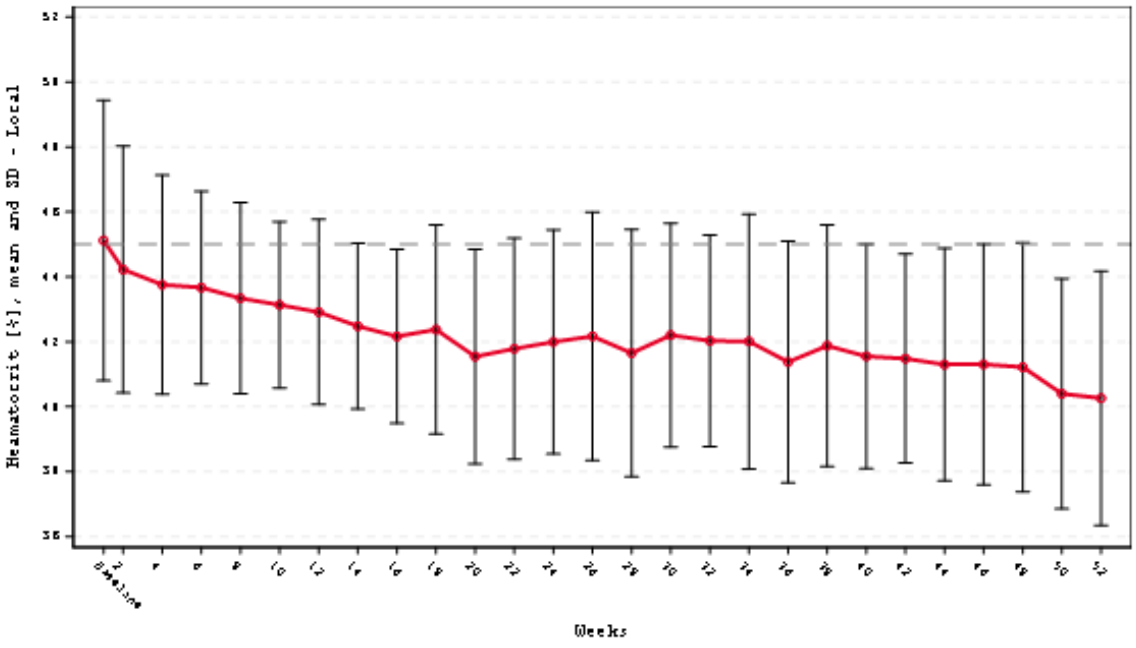
平均 HCT、WBC 及び PT 値は、ベースラインから 52 週目まで持続的に減少した。

図 2.7.2-17　血液学的パラメータのベースラインからの変化量

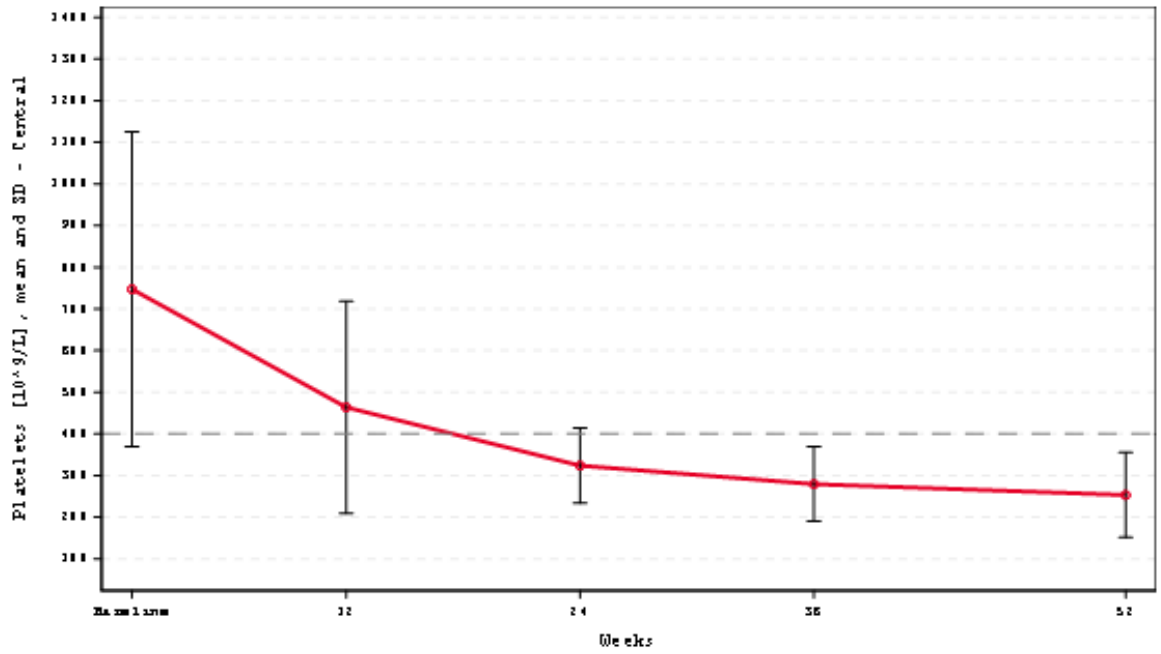
HCT（中央測定）



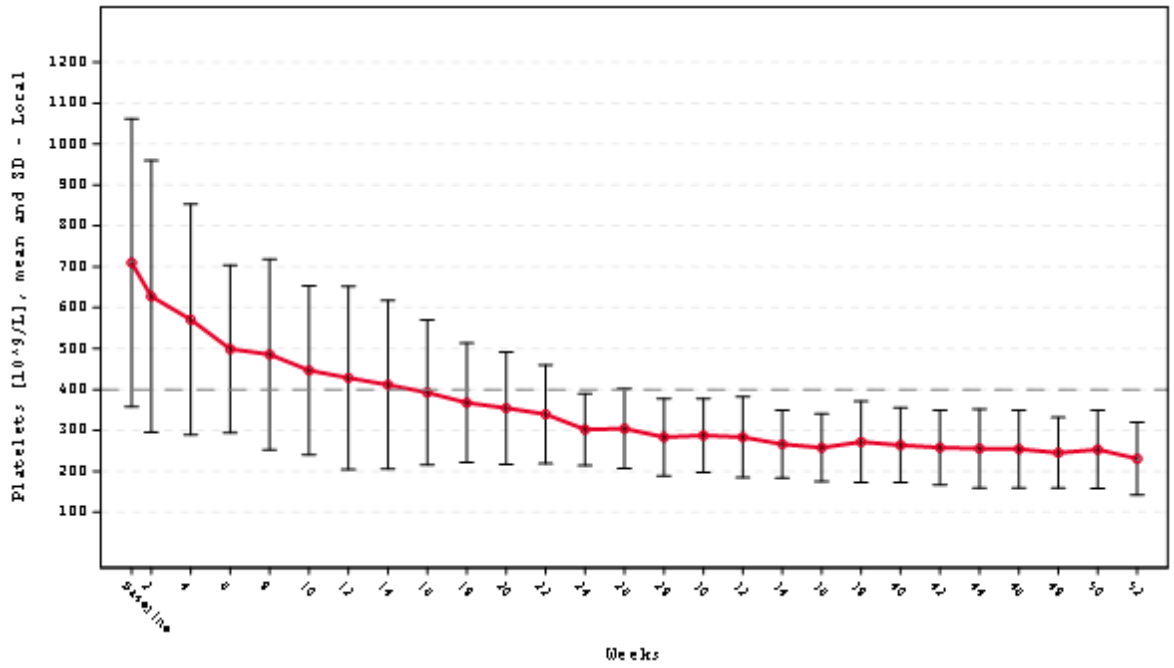
HCT（実施医療機関での測定）



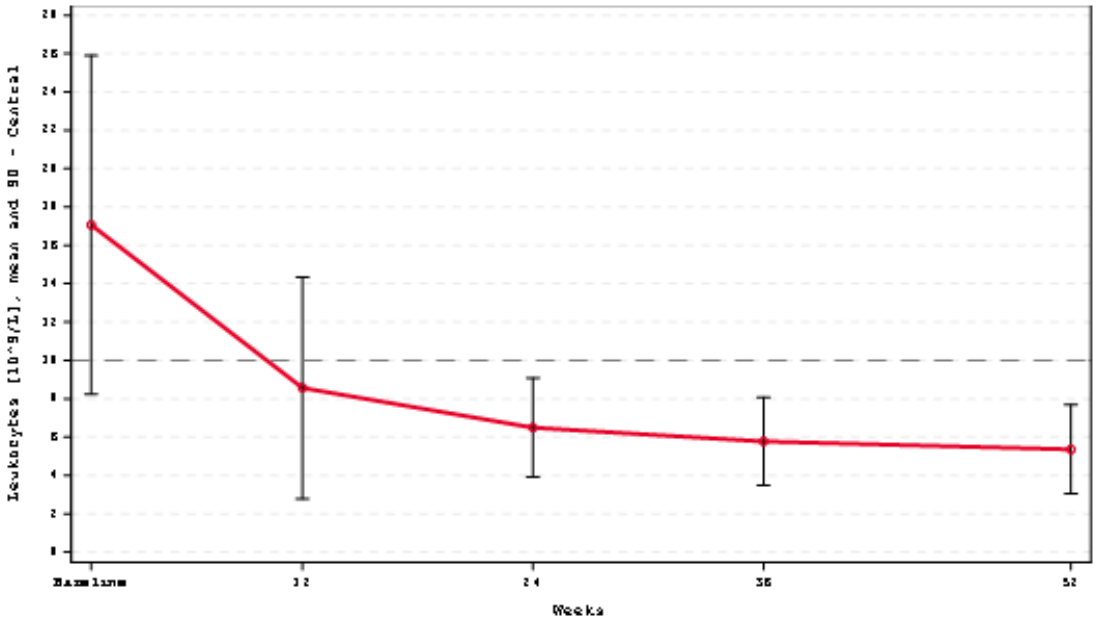
PLT（中央測定）



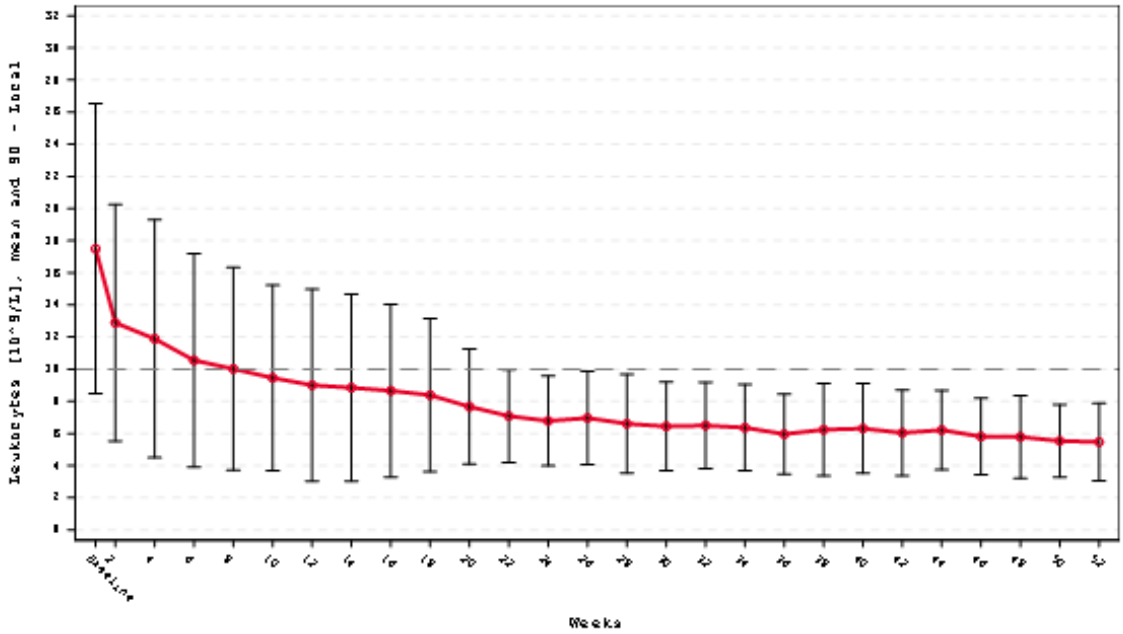
PLT（実施医療機関での測定）



WBC（中央測定）



WBC（実施医療機関での測定）



Source: Module 5.3.5.2.1 A19-201 CSR Figure 11.4-4, Figure 11.4-5 and Figure 11.4-6

2.7.2.2.3 PGx

ロペグインターフェロン アルファ-2b の PGx に対する影響を、JAK2 遺伝子変異、すなわち JAK2V617F アレルバーデン（遺伝子変異割合）の低下により評価したが、これは、PV における造血異常を引き起こす骨髄内の悪性クローンの減少を反映していると推察される。

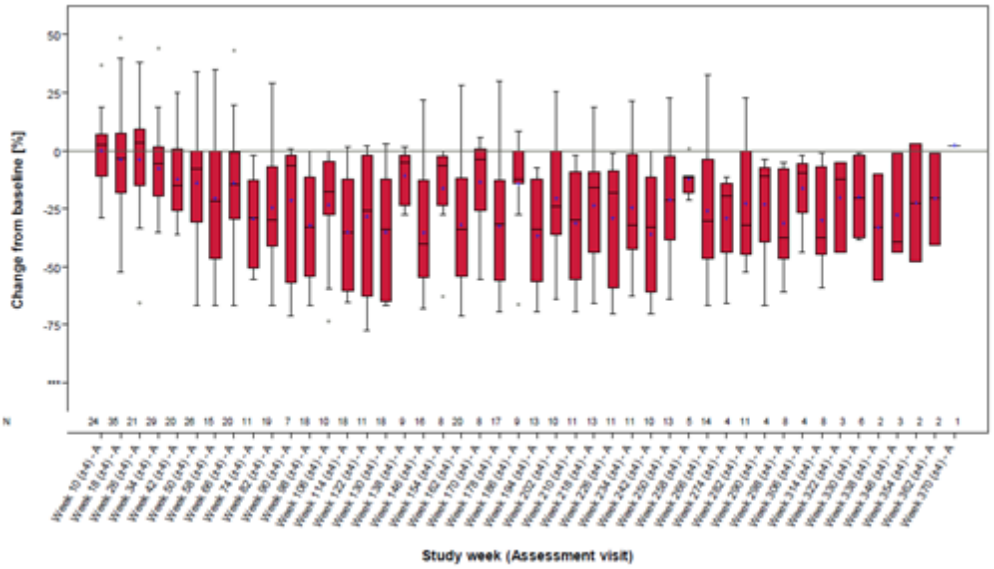
2.7.2.2.3.1 第 I/II 相 PEGINVERA 試験（非日本人試験：5.3.5.2.2）

PEGINVERA 試験では、ロペグインターフェロン アルファ-2b の JAK2 アレルバーデンに対す

る影響を評価した。試験の概要を表 2.7.2-1 に示す。スクリーニング時及び試験期間中に、定期的に検体を採取した（PEGINVERA CSR Table 9-6、Table 9-8、Table 9-9 及び Table 9-10）。

患者 10 例以上で JAK2 アレルバーデン（遺伝子変異割合）が測定された来院日では、スクリーニング時のベースライン値の中央値は 41.5%であった。測定値の中央値は、10 週目で 38.5%、106 週目で 3.8%であった。10、18 及び 26 週目を除くすべての評価時点で、ベースライン値と比較して JAK2 遺伝子変異割合は統計学的に有意に低下した（$p < 0.05$）。JAK2 アレルバーデンのベースラインからの変化量を図 2.7.2-18 に示す（PEGINVERA CSR Section 11.4.1.11）。

図 2.7.2-18　JAK2 アレルバーデンのベースラインからの変化量の箱ひげ図
（PEGINVERA 試験）



Source: Module 5.3.5.2.2 PEGINVERA CSR Figure 11-14
NOTE: Boxes represent inter-quartile range ([IQR] 25th to 75th percentiles of distribution); the solid lines inside the boxes represent median values; whiskers represent 1.5 x IQR; and symbols represent outliers.
Abbreviations: % – percent; JAK2 – Janus kinase 2 *V617F*; N – number of patients

2.7.2.2.3.2　第 III 相 PROUD-PV 試験（非日本人試験：5.3.5.1.1）

ベースライン、26 及び 52 週目（投与終了時）に JAK2 アレルバーデン（遺伝子変異割合）を測定した。PROUD-PV 試験の試験期間は 12 ヵ月間であったため、試験期間中の JAK2 アレルバーデンに関するデータは限られていた（PROUD-PV CSR Section 11.4.3.2）。26 週目時点で、JAK2 アレルバーデンに投与群間で統計学的に有意な差（$p = 0.0045$）が認められた（ロペグインターフェロン アルファ-2b 投与群で 34.6%、HU 投与群で 27.4%）。しかしながら、投与終了時では、ロペグインターフェロン アルファ-2b 投与群で 30.7%、HU 投与群では 25.9%と、統計学的に有意な差は認められなかった（PROUD-PV CSR Table 11.4-18）。

2.7.2.2.3.3　第 IIIb 相 CONTINUATION-PV 試験（非日本人試験：5.3.5.1.2.2）

JAK2 アレルバーデンを、ベースライン時及び 36 ヵ月目までの間に定期的に測定した。12、24 及び 36 ヵ月目に統計解析を実施した（CONTINUATION-PV CSR Table 11-13）。ここでは JAK2 アレルバーデン（遺伝子変異割合）の平均値の推移を示す。36 ヵ月目の JAK2 アレルバーデンは、ロペグインターフェロン アルファ-2b 投与群で 16.6%と、BAT 投与群の平均値 42.5%と比較して

有意に低かった（p < 0.0001）。表 2.7.2-15 に示すように、BAT 投与群では JAK2 アレルバーデンの平均値はベースラインから 12 ヵ月目まで最初に低下し、その後 24 ヵ月目では上昇に転じ、36 ヵ月目では更に上昇した。対照的に、ロペグインターフェロン アルファ-2b 投与群では、JAK2 アレルバーデンの平均値はベースラインから 24 ヵ月目まで低下し、36 ヵ月目でほぼ一定となった。

表 2.7.2-15 JAK2 アレルバーデン（%）の平均値（±SD）（CONTINUATION-PV 試験）

Study Month	Ropeginterferon Alfa-2b		BAT		P-value
	N	Mean (SD)	N	Mean (SD)	
Day 0	94	42.8 (23.40)	74	42.9 (23.01)	NA
Month 12	92	30.1 (23.03)	74	24.4 (20.56)	0.0102
Month 24	73	18.5 (17.09)	36	33.7 (22.62)	0.0004
Month 36	71	16.6 (18.22)	31	42.5 (27.03)	< 0.0001

Source: Module 5.3.5.2.2 CONTINUATION-PV CSR Table 11-13
NOTE: BAT = control treatment arm.
P-value for difference between treatment arms.
Abbreviations: % – percent; BAT – best available treatment; JAK2 – Janus kinase 2 *V617F*; N – number of patients; NA – not applicable or not available; SD – standard deviation

2.7.2.2.3.4 第 II 相 A19-201 試験（日本人試験：5.3.5.2.1）

日本人 PV 患者を対象とした第 II 相 A19-201 試験では、スクリーニング時、Week 0、12、24、36 及び 52 に JAK2 アレルバーデン（遺伝子変異割合）を測定した。

平均（±SD）JAK2 アレルバーデンは、ベースライン（67.2 ± 29.2%）から 52 週目（52.2 ± 30.2%）まで低下した。投与 52 週目における JAK2 アレルバーデンのベースラインからの平均変化率は -18.5%（N = 27）であった（A19-201 CSR Table 14.2.3.1.2）。

2.7.2.2.4 薬物代謝及び消失に関する試験

医薬品規制調和国際会議（ICH）S6 ガイドライン 4.2.3 項では[FDA, 1997]、「バイオテクノロジー応用医薬品の期待される代謝は、小さなペプチド及び各アミノ酸への分解である。したがって、その代謝経路は一般によく分かっている。一般の医薬品で実施される従来の生体内変化を調べる試験は必要ない」とされている。したがって、ロペグインターフェロン アルファ-2b の代謝又は代謝経路を検討するためのヒトでの試験は実施しなかった。

更に、ICH S6 ガイドライン 4.2.1 項では[FDA, 1997]、バイオテクノロジー応用医薬品の PK 特性評価において、「物質収支を評価するための画一的な試験からはあまり有用な情報は得られない」と記載されている。したがって、ロペグインターフェロン アルファ-2b の消失・排泄経路を検討するためのヒトでの試験は実施しなかった。

ロペグインターフェロン アルファ-2b の代謝は明らかにされていないが、PEG、インターフェロン、ペグインターフェロンの代謝及び消失に関しては文献データが十分にあり、ロペグインターフェロン アルファ-2b の代謝及び消失経路を理解する上での手掛かりとなる。インターフェロンアルファ-2b に高分子（40 kDa）の二分岐型 PEG を結合させたことが、非ペグ化インターフェロンと比較して消失半減期が長くなった主な理由と考えられる[Fishburn CS, 2008]。ペグインターフェロン アルファ-2a（40 kDa）である PEGASYS®は、主に標的臓器である肝臓で消失し、代謝物は腎排泄される[Ivens IA, 2013]。^{14}C-放射能標識体投与試験では、投与後 14 日以内に投与総放射能の約 50%が尿中に、約 10%が糞中に排泄された。完全な PEG-タンパク質複合体は、通常、タンパク質依存性の消失機構によって消失する[Ivens IA, 2013]。ペグ化タンパク質は、加水分解を

受けてインターフェロンと PEG 分子が遊離する可能性がある[Foster GR, 2004、Webster R, 2007]。PEG 分子はピノサイトーシスによりマクロファージ及びクッパー細胞に取り込まれるが、PEG の消失において胆汁中排泄はわずかに寄与するだけで、主排泄経路は尿中排泄である[Webster R, 2007]。

インターフェロンは、他の生物学的製剤と同様に、いくつかの経路を介して循環血中から消失する。すなわち、体内で広く起こる非特異的タンパク質分解による分解、非特異的エンドサイトーシス[Vugmeyster Y, 2012]、腎臓での分解[Sumpio BE, 1984]及び肝リソソームでの異化作用[Bocci V, 1977]である。更に、細胞内のインターフェロン受容体との標的結合親和性により異化作用を受ける可能性があり、インターフェロンの未変化体が尿中に少量検出される[Matthews SJ and McCoy C, 2004]。

以上のことから、ロペグインターフェロン アルファ-2b は、おそらく肝臓で消失し、代謝物は腎臓から尿中に排泄される。また、加水分解を受けてインターフェロン分子及び PEG 分子が遊離する。PEG 分子は主に尿中に排泄され、胆汁中にはほとんど排泄されない。インターフェロンは、他のタンパク質と同様に、タンパク質分解により分解されて小さなペプチド及び各アミノ酸になり、内因性の代謝経路に取り込まれる。ロペグインターフェロン アルファ-2b は、インターフェロン受容体との標的結合親和性による異化作用を受けて腎臓で分解されるが、尿中排泄はおそらく副次的な排泄経路と考えられる。

2.7.2.2.5 薬物相互作用試験

ロペグインターフェロン アルファ-2b により薬物相互作用が生じるか否かを、プールしたヒト肝ミクロソーム又はヒト凍結肝細胞を用いて *in vitro* で検討した。米国食品医薬品局（FDA）ガイダンス In Vitro Metabolism- and Transporter-Mediated Drug-Drug Interaction Studies[FDA, 2017]に示された原則に基づいて評価した。これらの試験では、肝チトクロム P450（CYP）分子種に対するロペグインターフェロン アルファ-2b の阻害及び誘導作用を検討した。

2.7.2.2.5.1 ロペグインターフェロン アルファ-2b の CYP 阻害作用

ヒト肝ミクロソーム中の CYP 酵素（CYP1A2、CYP2A6、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6、CYP2E1 及び CYP3A4）に対するロペグインターフェロン アルファ-2b の阻害作用を、0、0.229、0.687、2.06、6.17、18.5、55.6、167 及び 500 ng/mL の濃度範囲で各 CYP 酵素の特異的コントロール基質（一定濃度）及びコントロール阻害剤（広い濃度域）を用いて検討した（Covance 8417-482 Report）。

阻害試験の結果を表 2.7.2-16 に示す。コントロール阻害剤は CYP 酵素の阻害作用を示し、50%阻害濃度（IC_{50} 値）は 0.0101～8.70 µM であった。一方、ロペグインターフェロン アルファ-2b の IC_{50} 値は 500 ng/mL 以上で、直接的な CYP 酵素阻害作用を示さなかった。陰性対照（0 濃度点）と比較すると、試験濃度におけるヒト肝ミクロソーム中の CYP 酵素活性は 94.4～114%であった。

2 週間ごとに 1 回（Q2W）反復皮下投与したとき、PV 患者における 50～540 µg Q2W の用量範囲での平均 C_{max} の最大値は 43.98 ng/mL であった（表 2.7.2-8）。この値は、*in vitro* 阻害試験で用いたロペグインターフェロン アルファ-2b の最高濃度と比べると約 11 倍低い。以上のことから、ロペグインターフェロン アルファ-2b は、ヒト肝ミクロソーム中の CYP1A2、CYP2A6、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6、CYP2E1 及び CYP3A4 に対する直接的な阻害作用を示さず、これらの CYP 酵素で代謝される併用薬の PK に臨床的に意味のある影響を及ぼさないと考

えられる。

表 2.7.2-16　コントロール阻害剤及びロペグインターフェロン アルファ-2b の CYP 酵素別 IC_{50} 値

CYP450	Substrate (μM)	Control Inhibitor		Ropeginterferon Alfa-2b
		Name	IC_{50} (μM)	IC_{50} (ng/mL)
1A2	Phenacetin (10)	α-Naphthoflavone	0.0101	> 500
2A6	Coumarin (5)	8-Methoxypsoralen	0.406	> 500
2B6	Bupropion (50)	Ticlopidine	0.0725	> 500
2C8	Amodiaquine (0.5)	Montelukast	0.208	> 500
2C9	Diclofenac (10)	Sulfaphenazole	0.630	> 500
2C19	Omeprazole (0.5)	Tranylcypromine	8.70	> 500
2D6	Dextromethorphan (5)	Quinidine	0.170	> 500
2E1	Chlorzoxazone (50)	Disulfiram	7.78	> 500
3A4	Midazolam (5)	Ketoconazole	0.129	> 500
	Testosterone (100)	Ketoconazole	0.0801	> 500

Source: Covance 8417-482 Report Table 5 and Table 6
Abbreviations: μM – micromolar; CYP450 – cytochrome P450; IC_{50} – half maximal inhibitory concentration; ng/mL – nanogram per milliliter

2.7.2.2.5.2　ロペグインターフェロン アルファ-2b の時間依存性 CYP 阻害作用

ヒト肝ミクロソーム中の CYP 酵素（CYP1A2、CYP2A6、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6、CYP2E1 及び CYP3A4）に対するロペグインターフェロン アルファ-2b の時間依存性阻害作用を、5 及び 50 ng/mL の濃度で、これらの酵素に特異的なコントロール基質（一定濃度）及びコントロール阻害剤（一定濃度）を用いて検討した（Covance 8417-483 Report）。30 分間のプレインキュベーションで酵素活性が 25%以上低下した場合、CYP 酵素の時間依存性阻害とみなした[Grimm SW, 2009]。

結果を表 2.7.2-17 に示す。コントロール阻害剤存在下での酵素活性低下は 25%以上であり、本試験系は CYP 酵素に対するロペグインターフェロン アルファ-2b の時間依存性阻害作用を評価するのに適切であると考えられた。表 2.7.2-17 に示すように、50 ng/mL のロペグインターフェロン アルファ-2b の存在下で、CYP1A2、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6、CYP2E1 及び CYP3A4 の酵素活性低下は 25%以下であり、ロペグインターフェロン アルファ-2b は、50 ng/mL の濃度でこれらの酵素に対する時間依存的な阻害作用を示さなかった。50 ng/mL のロペグインターフェロン アルファ-2b の存在下で CYP2A6 の酵素活性の低下は 37.3%であった。また、50～540 μg Q2W を反復皮下投与したときの平均 C_{max} の最大値は 43.98 ng/mL であったことから（表 2.7.2-8）、本剤は CYP2A6 に対して時間依存的な阻害作用を示すことが示唆された。したがって、CYP2A6 で代謝される治療係数の小さい薬剤は、ロペグインターフェロン アルファ-2b との併用時には慎重に投与することが望ましく、治療係数の小さい薬剤の血中濃度をモニタリングした上で、用量を適切に調整することが必要であると考えられる。

表 2.7.2-17　コントロール阻害剤及びロペグインターフェロン アルファ-2b の存在下での CYP 酵素活性の低下

CYP450	Substrate (μM)	Control Inhibitor (μM)		Ropeginterferon Alfa-2b
		Name	Loss of Activity (%)	Loss of Activity (%) at 50 ng/mL
1A2	Phenacetin (10)	Furafylline (1)	58.2	0.00
2A6	Coumarin (5)	8-Methoxypsoralen (0.075)	63.4	37.3
2B6	Bupropion (50)	Ticlopidine (0.06)	51.1	6.37
2C8	Amodiaquine (0.5)	Gemfibrozil 1-O-β-glucuronide (1)	57.2	0.00
2C9	Diclofenac (10)	Tienilic acid (0.25)	56.1	1.66
2C19	Omeprazole (0.5)	Ticlopidine (0.15)	75.3	0.00
2D6	Dextromethorphan (5)	Paroxetine (0.5)	32.8	0.00
2E1	Chlorzoxazone (50)	Disulfiram (1.5)	28.0	0.00
3A4	Testosterone (100)	Mifepristone (1)	74.2	0.00

Source: Covance 8417-483 Report Table 6 and Table 7
NOTE: Loss of activity (%) was assumed to be equal to zero if the calculated value was negative.
Abbreviations: % – percent; μM – micromolar; CYP450 – cytochrome P450; ng/mL – nanogram per milliliter

2.7.2.2.5.3　ロペグインターフェロン アルファ-2b の CYP 誘導作用

提供者 3 例のヒト初代培養肝細胞（約 0.7 × 10^6 cells/mL）を用いて、CYP1A2、CYP2B6 及び CYP3A4 の酵素活性並びに mRNA 発現に対するロペグインターフェロン アルファ-2b の誘導作用を検討した。ロペグインターフェロン アルファ-2b の試験濃度は 5、50 及び 500 ng/mL とした。フェナセチン、ブプロピオン、テストステロンを各プローブ基質（濃度 100 μM）とし、オメプラゾール（50 μM）、フェノバルビタール（1000 μM）、リファンピシン（25 μM）をそれぞれ CYP1A2、CYP2B6 及び CYP3A4 の誘導剤（陽性対照）とした。なお、ロキシスロマイシンは CYP450 の mRNA 発現量を誘導しないため、本試験では、ロキシスロマイシンが CYP450 に対する誘導性を示さない場合の偽陽性を除外するためのコントロールとして使用した。フェナセチン、ブプロピオン及びテストステロンの各代謝物（それぞれ、アセトアミノフェン、ヒドロキシブプロピオン及び 6β-ヒドロキシテストステロン）は、液体クロマトグラフィ - タンデム質量分析（LC-MS/MS）法により測定した。CYP450 の mRNA 発現量は、リアルタイム定量的ポリメラーゼ連鎖反応（qPCR）により測定した。CYP1A2、CYP2B6 及び CYP3A4 の誘導は、陽性対照（誘導剤存在下）の酵素活性が陰性対照（誘導剤ゼロ濃度）の 200%以上、及び mRNA 発現量が 2 倍以上であれば、誘導作用ありと判断した。また、ロペグインターフェロン アルファ-2b の細胞毒性についても検討した（RILD RDS1909-12 Report）。

ロペグインターフェロン アルファ-2b は、5 及び 50 ng/mL の濃度で細胞生存率が 75%以上であったため、肝細胞に対する細胞毒性を示さなかった。しかしながら、ロペグインターフェロン アルファ-2b の最高濃度 500 ng/mL では、3 例中 2 例で細胞生存率が 75%未満となり（71.6 及び 67.3%）、3 例目の細胞生存率は 89.9%であったことから、ロペグインターフェロン アルファ-2b は肝細胞に対する細胞毒性を示した。したがって、本試験では、500 ng/mL の濃度での誘導作用は結論付けられないと判断したが、完備性を担保するためにその試験結果を報告書に含めている。

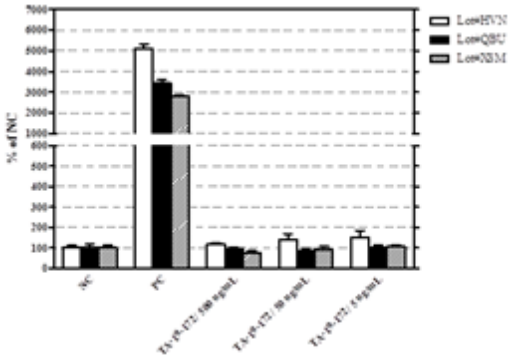
CYP1A2、CYP2B6 及び CYP3A4 の酵素活性に対するロペグインターフェロン アルファ-2b の誘導作用を図 2.7.2-19 に示す。オメプラゾール、フェノバルビタール及びリファンピシンは、CYP1A2、CYP2B6 及び CYP3A4 の酵素活性を、それぞれ陰性対照の 2811～5125%、755～1293%、921～1371%誘導した。一方、ロペグインターフェロン アルファ-2b 存在下での酵素活性は陽性対照の 40%未満であり、本薬はこれら 3 種類の酵素活性を誘導しないことが示唆された。mRNA 発現量に関するデータは、これらの結果を支持するものであった。CYP1A2、CYP2B6 及び CYP3A4

の非誘導剤であるロキシスロマイシンは、3 例の提供者由来のヒト初代培養肝細胞において、これら 3 種類の分子種の mRNA 発現量を誘導しなかったことから、本試験では偽陽性はないことが示唆された。

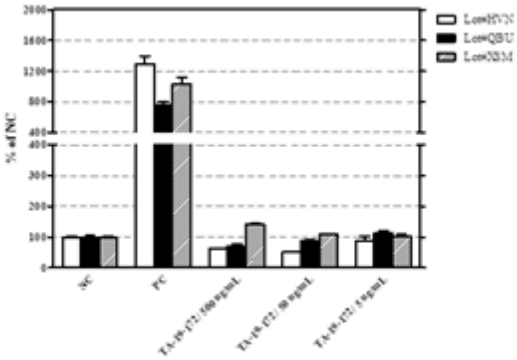
2.7.2.3.5.1 で述べるように、ロペグインターフェロン アルファ-2b の 500 ng/mL 濃度は、PV 患者で観察された C_{max} の約 11 倍に相当する。この濃度での細胞生存率に問題があるものの、ロペグインターフェロン アルファ-2b は CYP1A2、CYP2B6 及び CYP3A4 の酵素活性及び mRNA 発現量を誘導しないと考えられる。

図 2.7.2-19　CYP1A2、CYP2B6 及び CYP3A4 の酵素活性に対する
ロペグインターフェロン アルファ-2b の影響

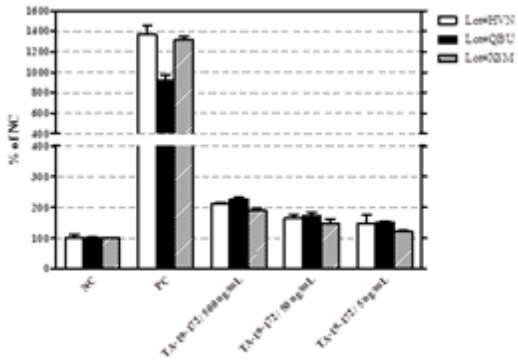
CYP1A2



CYP2B6



CYP3A4



Source: RILD RD-S1909-12 Report Figure 1, Figure 2, and Figure 3
NOTE: Lot#HVN, Lot#QBU, and Lot#XSM represent the 3 human donors.
Abbreviations: % – percent; NC – negative control; ng/mL – nanogram per milliliter; CYP450 – cytochrome P450; PC – positive control; TA-19-172 – ropeginterferon alfa-2b

2.7.2.3 全試験を通しての結果の比較と解析

2.7.2.3.1 PK

非日本人健康被験者に本剤 24～270 µg を単回皮下投与したときのロペグインターフェロン アルファ-2b の PK を検討したところ、31 例で評価可能な PK パラメータが得られた（表 2.7.2-5）。24～270 µg の用量範囲で、曝露パラメータは用量比を上回る増加を示した。PEGASYS®（Prescribing Information PEGASYS® 2017）でも、90～270 µg の用量範囲で同様の結果が得られた。しかし、PLEGRIDY®（peginterferon beta-1a［本邦未発売］）では、63～188 µg の用量範囲で用量比例的な曝露パラメータの増加が認められた[Hu X, 2012]。PEGINTRON®（ペグインターフェロン アルファ-2b、本邦における商品名はペグイントロン®）では、C 型肝炎患者を対象とした試験において、0.035～1.4 µg/kg の用量範囲で用量増加に伴って曝露が増加したが、用量比例的な増加は認められなかった[Glue P, 2000]。別の試験では、癌患者において 0.75～9.0 µg/kg の用量範囲で曝露の用量比例的な増加が認められた[Talpaz M, 2001]。

A17-102 試験では、3 用量（100、200 及び 300 µg）を皮下投与したときの平均血清中ロペグインターフェロン アルファ-2b 濃度は、ほとんどの期間で日本人被験者の方が白人被験者よりも高かった。ロペグインターフェロン アルファ-2b の曝露は、用量比を上回る増加を示した。また、日本人及び白人健康被験者における AUC_{last} の平均値の CV は、それぞれ 17.8～60.9%、78.1～108.1%であった（表 2.7.2-3）。日本人被験者における 300 µg 投与群の $AUC_{0-\infty}$及び CL/F を除いて、PK パラメータの CV は 30%を超えており、特に白人被験者では日本人被験者に比べて CV が大きかった[Miyachi N, 2021]。日本人及び白人健康被験者の体重の違いは、認められた PK パラメータの違いに寄与している可能性が考えられる。更に、この PK パラメータの差は、本試験では各民族当たり 6 例と、被験者数が少なかったことに起因している可能性もある。これらのことから、日本人及び白人健康被験者間の実際の差は、統計解析の結果の差ほど大きくない可能性が示唆された[Miyachi N, 2021]。別の第 I 相試験である A17-101 試験では、中国人健康被験者を対象に、3 用量（90、180 及び 270 µg）のロペグインターフェロン アルファ-2b を単回皮下投与したときの PK パラメータ（C_{max}、AUC_{last} 及び $AUC_{0-\infty}$）を算出した。日本人、白人及び中国人の健康被験者とも、用量の増加に伴って曝露パラメータ（C_{max}、AUC_{last} 及び $AUC_{0-\infty}$）は増加した。各用量群の平均 CL は、日本人被験者で 65、34 及び 39 mL/h、白人被験者では 85、124 及び 83 mL/h、中国人被験者では 163、97 及び 37 mL/h であった（A17-101 CSR Section 17.7.6）。試験デザインや用量が異なること、1 群当たりの被験者数が少ないこと、及び PK パラメータのばらつきが大きいことなどから、日本人、白人及び中国人健康被験者間で PK パラメータを直接比較することは困難であった。

日本人 PV 患者を対象とした第 II 相試験（A19-201 試験）では、Week 28 の投与前、投与後 48、96 及び 168 時間に、被験者から 4 回 PK 評価用検体を採取した。日本人 PV 患者に 450 µg（N＝2）を 2 週間ごとに 1 回反復皮下投与したときの C_{max} は PEGINVERA 試験の結果とほぼ同程度と考えられたが、1 被験者当たりの採血時点が 4 回と少なく、かつ被験者数も少ないため、AUC_{last} の比較は困難であった。

ロペグインターフェロン アルファ-2b の曝露に及ぼす人種（民族）の影響を探索するため、日本人及び白人健康被験者を対象とした第 I 相試験（A17-102 試験）、日本人 PV 患者を対象とした第 II 相試験（A19-201 試験）及び中国人健康被験者を対象とした第 I 相試験（A17-101 試験）のデータを用いて、PPK 解析による追加解析を実施した。PPK 解析の結果は 2.7.2.3.4.2 に記載している。

また、100 µg（HU で未治療）又は 50 µg（HU で治療中）の用量で皮下投与を開始した PV 患者を対象に、ロペグインターフェロン アルファ-2b の PK を検討した。初期の投与期（最初の 12 週間）では、2 週間ごとに皮下用量を調整し、忍容性及び最適な疾患反応に基づいて個々の患者の MTD 又は最大 MTD とみなした 540 µg まで漸増した。維持投与期では、個々の患者は忍容可能な最大用量で投与を継続した。評価可能な PV 患者 115 例から PK パラメータが得られた（表 2.7.2-5 及び表 2.7.2-8）。しかし、試験デザインが異なるため、すべての患者からすべての PK パラメータが得られたわけではない。

試験デザインが異なっていたため、試験間でロペグインターフェロン アルファ-2b の PK を直接比較することはできなかった。健康被験者には単回用量を投与したが、PV 患者では用量漸増法により個別に用量調節し、反復皮下投与後の PK データを得た。PV 患者と比較して、健康被験者では集中的な PK サンプリング法により PK 検体を採取した。また、PK 検体採取期間も異なり、健康被験者は 672 時間（4 週間）、PV 患者は 336 時間（2 週間）まで検体を採取した。更に、健康被験者で報告されている CL/F 及び V_d/F のパラメータは、PV 患者では算出されていない。しかしながら、PPK 法を用いた追加解析の結果、PV 患者におけるロペグインターフェロン アルファ-2b の PK は健康被験者と同様であった（2.7.2.3.4.1.5(5)参照）。

このように試験デザインが異なるものの、健康被験者と PV 患者におけるロペグインターフェロン アルファ-2b の PK を比較した結果を表 2.7.2-18 に示す。ロペグインターフェロン アルファ-2b の t_{max} の中央値は健康被験者で 3～4 日であったのに対し、PV 患者では 3～6 日であった。また、平均 $t_{1/2}$ は、PV 患者（6～10 日）と比較して健康被験者（3～4 日）で短かった。それにもかかわらず、ロペグインターフェロン アルファ-2b の PK データは、短時間作用型のインターフェロン α[Bukowski RM, 2002]と比較して、徐放性で長時間作用型のロペグインターフェロン アルファ-2b 製剤を開発し、ペグインターフェロン製剤である PEGASYS® [Prescribing information [Hoffman-La Roche, 2017 年 10 月改訂]及び表 2.7.2-5）と類似の動態を得るという目標を達成した。

表 2.7.2-18 健康被験者と PV 患者におけるロペグインターフェロン アルファ-2b の PK パラメータの比較

Parameters	Population	
	Healthy Subjects	PV Patients
SC Dosing	Single Dose	Multiple Dose
Dose Range (µg)	24 to 270	50 to 540
t_{max} (day) Range of Median Values	3.0 to 4.0	3.0 to 6.0
$t_{1/2}$ (day) Range of Mean Values	2.56 to 4.93	6.0 to 10.0

Source: 表 2.7.2-5 and 表 2.7.2-8
Abbreviations: µg – microgram; C_{max} – maximum observed concentration; PK – pharmacokinetic; $t_{1/2}$ – terminal elimination half-life; t_{max} – time to C_{max}

2.7.2.3.1.1 健康被験者におけるロペグインターフェロン アルファ-2b と他のペグインターフェロンの PK の比較

本項では、ロペグインターフェロン アルファ-2b の PK を、FDA で承認されている他のペグインターフェロンと比較する。PEGASYS®（ペグインターフェロン アルファ-2a）、PEGINTRON®（ペグインターフェロン アルファ-2b）、PLEGRIDY®（ペグインターフェロン ベータ-1a［本邦未発売］）、SYLATRON®（ペグインターフェロン アルファ-2b［本邦未発売］）の 4 つの医薬品が確認された[Drugs@FDA, Accessed 2019]。このうち、PEGINTRON®と SYLATRON®は同一成分である

が、適応症が異なり、前者はC型肝炎（Prescribing Information PEGINTRON® [Merck, 2019年1月改訂]）、後者は黒色腫（Prescribing Information SYLATRON® [Merck, 2018年5月改訂]）の治療薬である。この比較の目的は、種々のペグインターフェロンのPKについて基本的な理解を得ることである。そのため、臨床開発段階にある他のペグインターフェロンに関連する公表論文について網羅的な検索は行わなかった。

非日本人健康成人被験者にロペグインターフェロン　アルファ-2bを単回皮下投与したときのPKを他のペグインターフェロンと比較し、いくつかの生化学的特徴を表　2.7.2-19に示す。高分子のペグインターフェロン（PEG部分が40 kDa）の皮下吸収は、PEGINTRON®（PEG部分12 kDa）及びPLEGRIDY®（PEG部分20 kDa）と比較して、かなり緩徐なパターンを特徴とする。ロペグインターフェロン　アルファ-2b（PEG部分40 kDa）及びPEGASYS®（PEG部分40 kDa）のt_{max}は、それぞれ約3日及び約4日である。一方で、PEGINTRON®（PEG部分12 kDa）及びPLEGRIDY®（PEG部分20 kDa）のt_{max}は短かった（約1日）。PEGINTRON®及びPLEGRIDY®は、ロペグインターフェロン　アルファ-2b及びPEGASYS®と比較して、CL/F及びV_d/Fが大きく、$t_{1/2}$が短かった。ペグインターフェロンのPK特性におけるこれらの差異及び類似性は、それぞれのPEG分子の構造及びサイズの差異及び類似性を反映していると考えられる。第I相A09-102-P1101試験におけるPEGASYS®のPKデータ（表　2.7.2-5）は、表 2.7.2-19に示したデータ（[Brennan BJ, 2012]も参照）とおおむね類似する。

ペグインターフェロンのV_d/F（PEG部分20 kDa以下）は、いったん吸収されると組織に広範に分布することを示唆している。C_{max}が低いことは、（皮下投与後の絶対的バイオアベイラビリティがほぼ同じであると仮定した場合）V_d/Fが大きいことと一致している。対照的に、ロペグインターフェロン　アルファ-2b及びPEGASYS®（共にPEG部分は40 kDa）の分布は、V_d/Fが小さい（約10 L）ことから示されるように、血管系及び血流量の多い組織に限定される。

20 kDa以下のPEG分子が直鎖型であるため、PEGINTRON®及びPLEGRIDY®のCL/Fも、ロペグインターフェロン　アルファ-2b及びPEGASYS®のCL/Fと比較してはるかに大きい。PEG分子のストークス半径が糸球体ろ過の程度を決定することが明らかにされている[Luxon BA, 2002]。ストークス半径は腎排泄率と逆相関する。したがって、20 kDa未満のPEG分子は腎臓から容易に排泄されるが、20 kDaを超えるPEG分子はおそらく緩徐に排泄されるか、あるいはまったく腎排泄されない。

この所見と一致して、PEGINTRON®のCL/Fは低下し、腎機能障害に応じて曝露が増加し、腎クリアランスはCL/Fの約1/3を占めていた[Gupta SK, 2002]。一方、腎機能障害はPEGASYS®のCL/Fにほとんど影響を及ぼさないが、高度の腎機能障害患者ではCL/Fが43%低下した（Prescribing Information PEGASYS® 2011）。腎機能障害がPLEGRIDY®のPKに及ぼす影響については、軽度、中等度及び高度の腎機能障害患者においてAUCは30～53%増加し、C_{max}は26～42%上昇した（Prescribing Information PLEGRIDY® [Biogen, 2019年7月改訂]）。更に、AUC及びC_{max}は、健康被験者と血液透析を受けている末期腎不全（ESRD）患者で同程度であった。PKシミュレーションでは、健康被験者と高度腎機能障害患者の大部分で、定常状態における濃度が重なり合っていた。そのため、高度腎機能障害患者においては、薬物の曝露増加による副作用のモニタリングのみが注意喚起されている（Prescribing Information PLEGRIDY® [Biogen, 2019年7月改訂]）。

皮下投与したときのPEGASYS®の絶対的バイオアベイラビリティは84%である。健康被験者におけるロペグインターフェロン　アルファ-2b、PEGINTRON®及びPLEGRIDY®のバイオアベイラビリティは検討されていないが、サルを用いた試験では、ロペグインターフェロン　アルファ-2b

を皮下投与したときのバイオアベイラビリティは約 80%（44104-08-242 試験：4.2.2.2.1）、PEGINTRON®のバイオアベイラビリティは約 57～89%であるとの報告があり[McDonald TA, 2010]、ヒトにおける PEGASYS®のバイオアベイラビリティとほぼ一致している。サルに PLEGRIDY®を皮下投与したときのバイオアベイラビリティはほぼ 100%であった[Pepinsky RB, 2001]。

表 2.7.2-19 非日本人健康被験者に単回皮下投与したときのロペグインターフェロンアルファ-2b 及び他のペグインターフェロンの PK 特性の比較

Characteristics	Ropeginterferon Alfa-2b	Peginterferon Alfa-2a (PEGASYS®)	Peginterferon Alfa-2b (PEGINTRON®)	Peginterferon Beta-1a (PLEGRIDY®)
Biochemical				
IFN	Proline-IFN Alfa-2b	IFN Alfa-2a	IFN Alfa-2b	IFN beta-1a
PEG Molecule	40 kDa 2-Arm Methoxy Polymer	40 kDa Branched Polymer	Single 12 kDa Polymer	Single 20 kDa Polymer
Protein Bond	N-terminal Proline	Lysines	Histidine[34] (> 50%)	N-terminal α-Amino Group
Stability	Stable Amide Bond	Stable Amide Bond	Urethane (Carbonyl) Bond Hydrolytically Unstable	Stable Amide Bond
Drug Product	Available as Sterile Solution	Available as Sterile Solution	Available as Powder; Reconstituted Before Injection	Available as Sterile Solution
Pharmacokinetics				
Dose	180 µg	180 µg	1.0 µg/kg	188 µg
N	5	15	6	28
C_{max} (ng/mL)	19.7 (35)	9.0 (4.0)	0.591 (30)	0.502 (0.209-1.088)
t_{max} (day)	3.0 (1.5-5.0)	4.25 (2.04)	1.17 (35)	1.00 (0.84-1.41)
AUC_{last} (ng•h/mL)	3642.1 (30)	1373 (719)	51.251 (31)	217.5 (83.5-394.5)
$AUC_{0-\infty}$ (ng•h/mL)	3846.9 (25)	NR	56.412 (36)	NA
$t_{1/2}$ (day)	2.77 (2.02)	3.04 (1.83)	1.67 (18)	2.47 (1.58-3.43)
CL/F (mL/h)	47.94 (11.5)	142 (80)	1584 (35)	3980 (1970-8050)
V_d/F (L)	4.35 (2.80)	13 (8)	88 (27)	298 (145-711)
F (%)	NA	84	NA	NA

Source: 2.7.2.1 (Biochemical: ropeginterferon alfa-2b); [Luxon BA, 2002] and [Foster GR, 2004] (Biochemical: peginterferon alfa-2a and peginterferon alfa-2b); [Baker DP, 2006] and Prescribing Information PLEGRIDY® [Biogen, 2019] (Biochemical: peginterferon beta-1a); 表 2.7.2-5 (ropeginterferon alfa-2b PK); [Brennan BJ, 2012] (peginterferon alfa-2a PK); [Gupta SK, 2002] (peginterferon alfa-2b PK); [Hu X, 2012](peginterferon beta-1a PK)

NOTE: PK parameters for ropeginterferon alfa-2b (column 2) reported as geometric mean (%CV) for C_{max}, AUC_{last}, and $AUC_{0-\infty}$; as median (min-max) for t_{max}; and mean (SD) for $t_{1/2}$, CL/F and V_d/F. N = 9 for peginterferon alfa-2a $AUC_{0-\infty}$, $t_{1/2}$ CL/F and V_d/F (表 2.7.2-5).
PK parameters for peginterferon alfa-2a (column 3) reported as mean (SD).
PK parameters for peginterferon alfa-2b (column 4) reported as mean (%CV). Peginterferon alfa-2b C_{max} and AUC_{last} and $AUC_{0-\infty}$ in pg/mL and pg•h/mL were converted to ng/mL and ng•h/mL, respectively.
PK parameters for peginterferon beta-1a (column 5) reported as median (5th and 95th percentile). AUC_{last} value was converted from h•IU/mL (x 1000) to ng•h/mL using the factor 30 µg/6 million IU [Hu X, 2012].
t_{max} and $t_{1/2}$ were reported in days instead of hours.

Abbreviations: %CV – percent coefficient of variation; µg – microgram; $AUC_{0-\infty}$ – area under the curve from time 0 to infinite time; AUC_{last} – area under the curve from time 0 to the time of last quantifiable concentration; CL/F – apparent clearance; C_{max} – maximum observed concentration; F – absolute bioavailability after SC administration; h – hour; IFN – interferon; IU – international unit; Max – maximum; Min – minimum; mL – milliliter; N – number of subjects; ng – nanogram; pg – picogram; PK – pharmacokinetic; SD – standard deviation; $t_{1/2}$ – terminal elimination half-life; t_{max} – time to C_{max}; V_d/F – apparent volume of distribution

2.7.2.3.1.2 患者におけるロペグインターフェロン アルファ-2b と他のペグインターフェロンの PK の比較

ロペグインターフェロン アルファ-2b の PK を他のペグインターフェロンと比較した結果を表 2.7.2-20 に示す。ロペグインターフェロン アルファ-2b は PV 患者のデータ（表 2.7.2-8）、PEGASYS®は C 型慢性肝炎患者のデータ[Glue P, 2000]、PEGINTRON®及び SYLATRON®（いずれ

もペグインターフェロン アルファ-2b）は C 型慢性肝炎患者[Glue P, 2000]及び黒色腫患者[Daud AI, 2011]のデータ、PLEGRIDY®は再発型多発性硬化症患者[Hu X, 2015]のデータを用いた。

ロペグインターフェロン アルファ-2b は 100 µg（HU で未治療）又は 50 µg（HU で治療中から切り替えた場合）から開始して 2 週間ごとに投与し、忍容性及び最適な疾患反応に基づき個々の患者の MTD 又は最大 MTD である 540 µg まで漸増投与した。PLEGRIDY®は開始用量 63 µg、2 週間後に 94 µg、2 週間後以降は 125 µg を投与した。一方、PEGASYS®、PEGINTRON®及び SYLATRON®は一定用量であった。

健康被験者と同様に、それぞれの患者集団におけるこれらのペグインターフェロンの PK 特性の差異／類似性は、それぞれの PEG 分子の構造及びサイズの差異／類似性を反映していた。PEG 分子サイズが 20 kDa を超えるペグインターフェロン（ロペグインターフェロン アルファ-2b、PEGASYS®）の曝露は、PEG 分子サイズが 20 kDa 以下のペグインターフェロン（PEGINTRON®及び PLEGRIDY®）と比較して高かった。PEG 分子サイズが 20 kDa を超えるペグインターフェロンは、PEG 分子サイズが 20 kDa 以下のペグインターフェロンと比較して吸収が遅く（t_{max} が遅延）、CL/F が小さかった。PEG 分子サイズが 20 kDa を超えるペグインターフェロンの V_d/F は、患者では報告されていないが、PEG 分子サイズが 20 kDa 以下のペグインターフェロンの V_d/F は大きく、健康被験者の結果と質的に類似していた。最後に、患者の $t_{1/2}$ 値は、健康被験者の結果と類似していた。PEGASYS®及び PEGINTRON®を反復皮下投与すると、週 1 回投与で曝露が増加する。

表 2.7.2-20　ロペグインターフェロン アルファ-2b 及び他のペグインターフェロンを皮下投与したときの PK 特性の比較

Characteristics	Ropeginterferon Alfa-2b	Peginterferon Alfa-2a (PEGASYS®)		Peginterferon Alfa-2b (PEGINTRON®)				Peginterferon Beta-1a (PLEGRIDY®)
Patient	PV	HCV		HCV		Melanoma		MS
Pharmacokinetics								
Dose/Regimen	450 µg/Q2W	180 µg/QW		1 µg/kg/QW		6 µg/kg/QW		125 µg/Q2W
Period	MD	FD	MD	FD	MD	FD	MD	MD
N	5	14	16	6	6	20	20	12
C_{max} (ng/mL)	43.98 (NR)	15.4 (4.4)	25.6 (8.8)	0.55 (38)	0.91 (36)	3.98 (44)	5.07 (51)	0.280 (89)
t_{max} (day)	6.0 (5.0-6.0)	3.3 (1.2)	1.9 (1.5)	1.3 (45)	0.7 (43)	1.0 (1.0–3.0)	1.0 (1.0–3.0)	1.56 (37)
AUC_{last} (ng•h/mL)	12040.8 (NR)	1820 (586)	3334 (994)	41.4 (25)	57.6 (29)	324 (38)	462 (35)	34.85 (50)
$t_{1/2}$ (day)	8.2 (1.87)	NR	NR	1.39 (33)	1.55 (23)	1.92 (24)	2.13 (18)	3.22 (57)
CL/F (mL/h)	NR	83 (50)	60 (25)	NR	NR	1562 (50)	1277 (18)	4130 (32)
V_d/F (L)	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	479 (66)

Source: 表 2.7.2-8 (ropeginterferon alfa-2b PK); [Matthews SJ and McCoy C, 2004] (peginterferon alfa-2a PK); [Glue P, 2000] (peginterferon alfa-2b HCV PK); [Daud AI, 2011] (peginterferon alfa-2b Melanoma PK); [Hu X, 2015] (peginterferon beta-1a PK)

NOTE: PK parameters for ropeginterferon alfa-2b (header column 2) reported as geometric mean (%CV) for C_{max} and AUC_{last}; as median (min-max) for t_{max}; and mean (SD) for $t_{1/2}$. PK parameters for peginterferon alfa-2a (header column 3) reported as mean (SD); t_{max} in h was converted to day. PK parameters for peginterferon alfa-2b (header column 4) reported as mean (%CV); t_{max} in melanoma reported as median (min-max); C_{max} and AUC_{last} in pg/mL and pg•h/mL were converted to ng/mL and ng•h/mL, respectively; t_{max} and $t_{1/2}$ in h were converted to day; CL/F (L/h/kg) in melanoma was converted to mL/h using the mean body weight of 84 kg [Daud AI, 2011]. PK parameters for peginterferon beta-1a (header column 5) reported as mean (%CV); C_{max} in pg/mL was converted to ng/mL; CL/F in L/h was converted to mL/h; $t_{1/2}$ in h was converted to day.

Abbreviations: %CV – percent coefficient of variation; µg – microgram; AUC_{last} – area under the curve from time 0 to the time of last quantifiable concentration; CL/F – apparent clearance; C_{max} – maximum observed concentration; F – absolute bioavailability after SC administration; FD – first dose; h – hour; HCV – hepatitis C virus; kg – kilogram; MD – multiple dose; Max – maximum; Min – minimum; mL – milliliter; MS – multiple sclerosis; N – number of subjects; ng – nanogram; NR – not reported; pg – picogram; PK – pharmacokinetic; PV – polycythemia vera; Q2W – once every 2 weeks; QW – once a week; SD – standard deviation; $t_{1/2}$ – terminal elimination half-life; t_{max} – time to C_{max}; V_d/F – apparent volume of distribution

2.7.2.3.1.3 ロペグインターフェロン アルファ-2b 及び HU の PK の比較

ロペグインターフェロン アルファ-2b 及び HU の PK の比較を表 2.7.2-21 に示す。両薬剤の PK 特性は著しく異なり、それぞれの PD 作用に影響を及ぼす可能性がある。ロペグインターフェロン アルファ-2b は、分子量が約 60 kDa のペグ化された生物学的製剤であるのに対し、HU は分子量約 76 Da の低分子製剤である。ロペグインターフェロン アルファ-2b は皮下投与したときの t_{max} が数日と緩徐に吸収されるのに対し、HU は経口投与したときの t_{max} が約 1 時間と速やかかつ完全に吸収される（バイオアベイラビリティ＝100%）。また、HU は体内に広範に分布し、その分布容積はロペグインターフェロン アルファ-2b と比較して 4～9 倍大きい。したがって、HU は作用部位（骨髄）に自由に到達でき、その PD 作用は直接的に発現する。一方、ロペグインターフェロン アルファ-2b は分布が限られる。ロペグインターフェロン アルファ-2b は半減期が数日と緩徐に体外に排泄されるのに対し、HU は半減期が約 3 時間と速やかに排泄される。この半減期の違いにより、HU は 1 日 1 回投与[Parasuraman S, 2016]であるのに対し、ロペグインターフェロン アルファ-2b は 2 週間ごとに 1 回の投与となる。HU は分子量が小さいため、経口用量の約 36%が尿中に排泄され、腎クリアランスが HU の体内からの排泄において臨床的に意味のある役割を果たしていることが示唆される。しかし、ロペグインターフェロン アルファ-2b の分子量は、糸球体ろ過の分子量依存性のカットオフ値（約 60 kDa[Meibohm B and Zhou H, 2012]）に近いことから、ロペグインターフェロン アルファ-2b の腎排泄は最小限であると推察される。

表 2.7.2-21 ロペグインターフェロン アルファ-2b 及び HU の PK 特性の比較

PK Parameter	Ropeginterferon Alfa-2b	Ropeginterferon Alfa-2b	Hydroxyurea
Population	Healthy Subjects	PV Patients	Solid Tumor Patients
Dosing	Single SC Dose	Multiple SC Dose	Oral
Dose	24 to 270 µg	50 to 540 µg	2000 mg
t_{max}	Median: 3.0 to 4.0 days	Median: 3.0 to 6.0 days	Mean: 1.22 hours
$t_{1/2}$	Mean: 2.56 to 4.93 days	Mean: 6.0 to 10.0 days	Mean: 3.32 hours
V_d/F	Mean: 4.35 to 11.09 L	NA	Mean: 39 L
CL/F	Mean: 46.36 to 108.4 mL/h	NA	Mean: 7490 mL/h
UR	NA	NA	Mean: 36%
F	NA	NA	Mean: 100%

Source:表 2.7.2-5, 表 2.7.2-8 and [Rodriguez GI, 1998]
NOTE: V_d/F (= V_{ss}/F) for hydroxyurea was converted from L/m^2 to L using a body surface area of 2 m^2. CL/F for hydroxyurea was converted from mL/min to mL/h.
Abbreviations: µg – microgram; % – percent; CL/F – apparent clearance; F – absolute bioavailability; h – hour; mg – milligram; mL – milliliter; PK – pharmacokinetic; PV – polycythemia vera; $t_{1/2}$ – terminal elimination half-life; t_{max} – time to maximum concentration; UR – urinary excretion; V_d/F – apparent volume of distribution; V_{ss}/F – apparent steady-state volume of distribution

2.7.2.3.2 PD

ロペグインターフェロン アルファ-2b の薬理活性は、体内でインターフェロンにより誘導される 2 つの生物学的反応物質である OAS 及びネオプテリン（健康被験者を対象とした第 I 相 A09-102-P1101 試験及び PV 患者を対象とした第 I/II 相 PEGINVERA 試験）の血清中濃度推移を測定することにより評価した[Scagnolari C, 2007]。別の第 I 相試験 2 試験（A17-101 試験及び A17-102 試験）では、血清中の β2M も評価した。これらのバイオマーカーについては、2.7.2.3.1 で述べた試験デザインの違いから、試験間で比較することは困難であった。しかしながら、他のペグインターフェロンと同様に[Luxon BA, 2002、Nissen MH, 1987、Remes K, 1996]、ロペグインターフェロン アルファ-2b は血清中 OAS、ネオプテリン及び β2M 濃度を上昇させた。

日本人及び白人健康被験者を対象とした第 I 相試験（A17-102 試験）では、3 用量（100、200 及び 300 µg）のロペグインターフェロン アルファ-2b を単回皮下投与し、β2M 及びネオプテリンの血清中濃度を測定した（表 2.7.2-11）。β2M 及びネオプテリンは、ロペグインターフェロン アルファ-2b 投与により増加し、PD パラメータ（t_{max}、E_{max} 及び $AUEC_{last}$）には日本人被験者と白人被験者で顕著な差は認められなかった[Miyachi N, 2021]。中国人健康被験者を対象とした第 I 相試験（A17-101 試験）でも β2M 濃度を測定したが、試験デザインや用量（90、180 及び 270 µg）が異なるため、日本人、白人及び中国人被験者間でこのバイオマーカーを直接比較することは困難であった。しかし、t_{max} の中央値は、100（又は 90）µg 投与群でそれぞれ 96、72 及び 96 時間、200（又は 180）µg 投与群でそれぞれ 120、72 及び 84 時間、300（又は 270）µg 投与群でそれぞれ 84、84 及び 96 時間であった。また、実測濃度の平均 E_{max} は、100（又は 90）µg 投与群でそれぞれ 2.4、2.7 及び 3.1 µg/mL、200（又は 180）µg 投与群でそれぞれ 3.3、3.5 及び 3.2 µg/mL、300（又は 270）µg 投与群でそれぞれ 3.2、3.6 及び 3.3 µg/mL であり、実測濃度の平均 $AUEC_{last}$ は 100（又は 90）µg 投与群でそれぞれ 1207、1341 及び 1624 µg•h/mL、200（又は 180）µg 投与群でそれぞれ 1649、1750 及び 1608 µg•h/mL、300（又は 270）µg 投与群でそれぞれ 1605、1856 及び 1775 µg•h/mL であったことから、β2M の PD パラメータ（t_{max}、E_{max} 及び $AUEC_{last}$）は基本的に 3 民族間で同程度と考えられた（A17-101 CSR Section 17.8.5）。

2.7.2.3.3 PGx

JAK2 は、世界保健機関（WHO）の基準では PV 診断のための遺伝的決定因子とされている[Barbui T, 2018]。PEGINVERA 試験（第 I/II 相試験）、A19-201 試験（第 II 相試験）、PROUD-PV 試験（第 III 相試験）及び CONTINUATION-PV 試験（第 IIIb 相試験）において、JAK2 アレルバーデンを測定した。これらの試験すべてにおいて、ロペグインターフェロン アルファ-2b の投与により JAK2 アレルバーデン（遺伝子変異割合）がベースラインから低下した。PEGINVERA 試験では、ベースラインからの低下は統計学的に有意であった。第 III/IIIb 相試験では、JAK2 アレルバーデンを投与群間（ロペグインターフェロン アルファ-2b と HU 又は BAT）で比較した。総じて、比較対照薬と比較して、ロペグインターフェロン アルファ-2b は JAK2 アレルバーデン（遺伝子変異）を根絶するのに優れていた。

2.7.2.3.4 ロペグインターフェロン アルファ-2b の PPK

本項では、健康被験者及び PV 患者におけるロペグインターフェロン アルファ-2b の PK と、当該集団におけるロペグインターフェロン アルファ-2b の PK に影響を及ぼす可能性のある内因性及び外因性因子の影響について検討した PPK 解析の結果を示す。

2.7.2.3.4.1 欧米で実施された試験の PPK 解析

最初の PPK 解析は、第 I 相試験（A09-102-P1101 試験）、第 I/II 相試験（PEGINVERA 試験）及び第 III 相試験（PROUD-PV 試験）のデータを用いて実施した。これらの試験のデータは、PPK 解析のデータセット（被験者 200 例、検体数 1538）にまとめた。PPK 解析は、NONMEM® Version 7.3（ICON Development Solutions, Hanover, Maryland）を用いた。各ステップで評価した非線形型混合効果モデルについて、η-ε 交互作用を考慮した条件付一次近似法（FOCE-I）法を用いて、最小目的関数値（MOF）を算出した。この統計量は、データの対数尤度の-2 倍に相当する。

PPK モデリングの詳細は ePD Technical Report #0158-1 20[redacted]（5.3.3.5.3）に記載している。

2.7.2.3.4.1.1 PPK モデル構築

PPK モデルの構築は、健康被験者におけるロペグインターフェロン アルファ-2b の血清中濃度推移データの特徴を適切に表現しうる構造モデルの構築から開始した。皮下投与部位からの吸収のラグタイム（t_{lag}）、1 次吸収速度、CL/F、V_c/F を組み込んだ 1 コンパートメントモデルは、PK データを適切に記述する最も単純な構造モデルであった。次に、健康被験者及び PV 患者における血清中ロペグインターフェロン アルファ-2b 濃度推移データの特徴を説明するため、飽和型及び非飽和型の CL/F を上記の構造モデルに組み込んだ。ペグインターフェロン及び非ペグ化インターフェロンを反復皮下投与したとき、CL/F が飽和していないことが報告されている[Gupta SK, 2007、Jen JF, 2001]。ロペグインターフェロン アルファ-2b では、標的部位におけるダウンレギュレーションを反映するため、最大結合量（R_{tot}［単位：ng/mL］）が初期状態の値から新たな定常状態の値に経時的に低下するような TMDD モデルを用いると、モデルの適合性が最も高くなった。TMDD モデルは、一部のインターフェロン[Abraham AK, 2010]を含む生物学製剤全般で用いられている[Mager DE and Jusko WJ, 2001、Mager DE and Krzyzanski W, 2005]。

2.7.2.3.4.1.2 母集団基本モデル

母集団基本モデルは、皮下投与部位からの吸収のラグタイム t_{lag} と 1 次吸収速度定数を含む 1 コンパートメント TMDD モデルであり、TMDD 部分には、標的受容体に対するロペグインターフェロン アルファ-2b の結合親和性（K_D、単位：ng/mL）、最大結合量（R_{tot}、単位：ng/mL）、薬物-標的複合体の一次消失速度定数（k_{int}、単位：h^{-1}）、一次分解速度定数（k_{deg}、単位：h^{-1}）が組み込まれている。また、薬物-標的複合体の 0 次生成速度定数（k_{syn}、単位：ng/mL/h）は、R_{tot} と k_{deg} の積とした。PV 患者に反復皮下投与したときの R_{tot} の経時変化を、一次速度定数（k_{dec}、単位：day^{-1}）の指数関数を用いて、R_{tot} の初期状態の値（$R_{tot,0}$、単位：ng/mL）から新たな定常状態の値（$R_{tot,SS}$、単位：ng/mL）に低下するモデルで記述した。なお、単回皮下投与のみの健康被験者においては、R_{tot} は単に $R_{tot,0}$ とした。

2.7.2.3.4.1.3 フル共変量モデル

フル共変量モデルは、変数増加法（$\alpha = 0.01$）及び変数減少法（$\alpha = 0.001$）を組み合わせたステップワイズ法により構築した。以下の共変量、すなわち、k_a に対する年齢の影響（$p < 0.00001$）、CL/F に対する体表面積（BSA）の影響（$p < 0.00001$）、V_c/F に対する PV 患者の影響（$p = 0.00002$）、CL/F に対するスクリーニング時の JAK2 アレルバーデンの影響（$p = 0.00011$）は有意であり、最終モデルに残った。その他の共変量は、いずれも統計学的に有意ではなかったため（$p > 0.01$）、変数増加法を終了した。

2.7.2.3.4.1.4 母集団最終モデル

母集団最終モデルに適合するための母集団平均 PK パラメータ推定値を表 2.7.2-22 に示す。すべてのモデルパラメータは、許容できる精度（平均値の標準誤差［SEM］ <37%）で推定された。式 1 に示すように、母集団平均 CL/F は、BSA のべき乗で増加し、スクリーニング時に測定された JAK2 アレルバーデン（遺伝子変異割合）に比例して増加するようにモデル化された。式 2 に示すように、母集団平均 V_c/F（1 コンパートメントモデルでは V_d/F）は、健康被験者と比較して PV 患者では 89.2%大きいと推定された。式 3 に示すように、母集団平均 k_a は、年齢のべき乗で

低下するようにモデル化された。

$$TVCL/F\ (L/day) = 1.12 \bullet (BSA/1.92)^{1.15} + 0.000164 \bullet (JAK2\text{-}35.3) \quad (1)$$

$$TVV_c/F\ (L) = 2.56 \bullet (1+0.892 \bullet PV) \quad (2)$$

$$TVk_a\ (day^{-1}) = 0.120 \bullet (age/54.3)^{-0.655} \quad (3)$$

TV はパラメータの代表値を表し、その他のパラメータについては前述のとおりである。

個体間変動（IIV）は、指数誤差モデルを用いて CV として CL/F で 24.9%、V_c/F で 52.5%、k_a で 40.1%、k_{int} で 76.9%、$R_{tot,0}$ で 94.5%と推定された。残差変動（σ^2）は、混合誤差モデル（additive residual error 及び constant coefficient of variation residual error）により記述され、0.5～100 ng/mL の範囲の予測血清中ロペグインターフェロン アルファ-2b 濃度における CV は 61.4～18.5%と推定された。

表 2.7.2-22 母集団最終モデルのパラメータ推定値

Parameter	Final Estimate	% SEM
CL/F (L/day) coefficient at mean BSA of 1.92 m^2 and CL/F JAK2 of 35.3%	1.12	2.70
CL/F-BSA power	1.15	21.9
CL/F-JAK2 allele burden slope	0.000164	27.7
V_c/F (L) coefficient	2.56	12.4
Fold-increase in V_c/F for PV patient	0.892	35.5
k_a (day^{-1}) coefficient at mean age of 54.3 years	0.120	5.73
k_a-age power	-0.655	23.7
t_{lag} (h)	0.658	9.36
$R_{tot,0}$ (ng/mL)	0.322	17.7
$R_{tot,SS}$ (ng/mL)	0.0382	18.2
k_{int} (h^{-1})	0.0333	12.3
k_{deg} (h^{-1})	0.362	17.8
K_D (ng/mL)	0.181	16.9
k_{dec} (day^{-1})	0.0253	10.8
TSTART (days)	7.00[a]	FIXED
ω^2 for CL/F	0.0621 (24.9% CV)	14.1
ω^2 for V_c/F	0.276 (52.5% CV)	24.6
ω^2 for k_a	0.161 (40.1% CV)	16.5
ω^2 for $R_{tot,0}$	0.893 (94.5% CV)	32.3
ω^2 for k_{int}	0.0592 (76.9% CV)	36.8
σ^2 CCV component	0.0336 (18.3% CV)	2.64
Additive component	0.0463 (0.215 SD)	12.6

Source: 5.3.3.5.2 ePD Technical Report #0158-1 20[redacted] Table 15

[a] Fixed to value obtained from the base structural PK model stage run in order to stabilize model and achieve successful minimization

Abbreviations: ω^2 – inter-individual variability; σ^2 – residual variability; BSA – body surface area; CCV – constant coefficient of variation; CL/F – apparent clearance; F – absolute bioavailability following subcutaneous administration; h – hour; JAK2 – Janus kinase 2; k_a – first-order absorption rate constant; K_D – binding affinity; k_{dec} – rate constant for R_{tot} change from initial value ($R_{tot,0}$) to steady-state value ($R_{tot,SS}$); k_{deg} – first-order degradation rate constant; k_{int} – first-order degradation rate constant for drug-target complex; L – liter; m – meter; ng/mL – nanogram per milliliter; PPK – population pharmacokinetics; PV – polycythemia vera; R_{tot} – maximum binding capacity; t_{lag} – absorption lag time; TSTART – initial delay; V_c/F – central volume of distribution

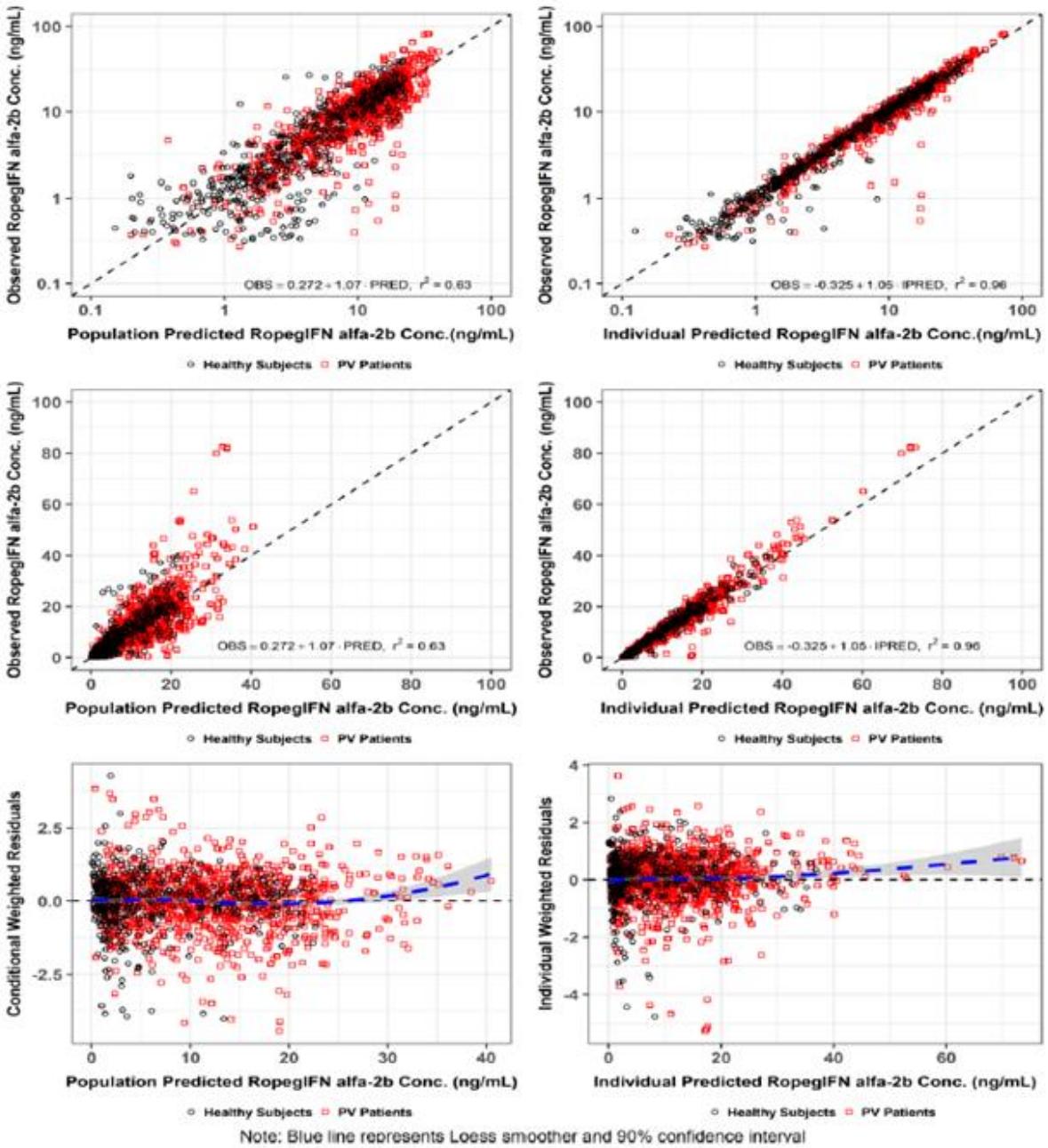
代表的な PV 患者（BSA 1.92 m^2、JAK2 アレルバーデン［遺伝子変異割合］35.3%、年齢 54.3 歳）では、CL/F、V_c/F、k_a 及び t_{lag} の値はそれぞれ 1.12 L/day、2.56 L、0.120 day^{-1} 及び 0.658 h である。

適合度（Goodness-of-fit）プロット（図 2.7.2-20 及び図 2.7.2-21）では、データにバイアスが認められず、かつ合理的に許容できる適合性が確認された。また、ロペグインターフェロン アルファ-2b 濃度については、観測値と母集団平均値又は個体別推定値との間で一致した（それぞれ決定係数［r^2］= 0.63 及び 0.96）。健康被験者を対象とした第 I 相試験（A09-102 試験）及び PV 患者

を対象とした第 I/II/III 相試験（PEGINVERA 試験及び PROUD-PV 試験）の条件付重みつき残差の箱ひげ図から、残差の分布は非常に類似しており、系統的な偏りは残っていないと考えられた。

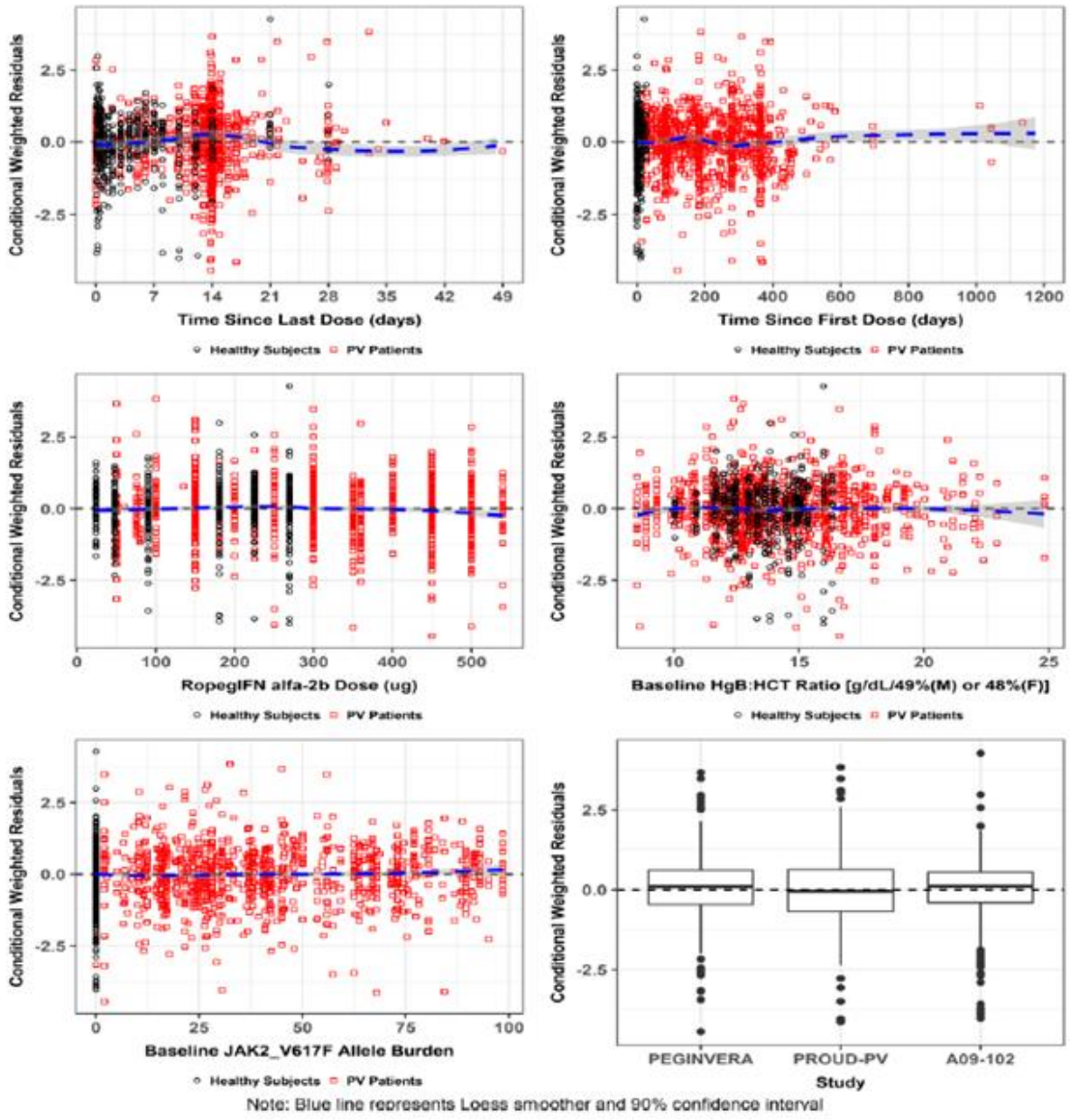
健康被験者に単回皮下投与及び PV 患者に反復皮下投与したとき、母集団最終モデルを用いてロペグインターフェロン アルファ-2b の用量別の視覚的事後予測性能評価（VPC）を実施した。予測値の 50%パーセンタイル（中央値）と 80%予測区間を重ね合わせると、各用量群における実際の観測値とおおむね一致することが確認され（ePD Technical Report #0158-1 20[redacted] Figure 15、Figure 16）、本母集団最終モデルは、健康被験者及び PV 患者における血清中ロペグインターフェロン アルファ-2b 濃度推移を適切に記述できた。

図 2.7.2-20 母集団最終モデルの Goodness-of-fit プロット



Source: 5.3.3.5.2 ePD Technical Report #0158-1 20[redacted] Figure 13
Abbreviations: Conc – concentration; IFN – interferon; ng/mL – nanogram per milliliter; OBS – observed; PRED – predicted; PPK – population pharmacokinetics; PV – polycythemia vera; r^2 – coefficient of determination

図 2.7.2-21　母集団最終モデルの Goodness-of-fit プロット



Source: 5.3.3.5.2 ePD Technical Report #0158-1 20[redacted] Figure 13
NOTE:A09-102, Phase 1 study in healthy subjects; PEGINVERA, Phase 1/2 study in PV patients; PROUD-PV, Phase 3 study in PV patients. Box represent median and interquartile range ([IQR] 25th to 75th percentiles of distribution); whiskers extend to 1.5 × IQR; and black dots exceed 1.5 × IQR.
Abbreviations: µg – microgram; % – percent; HCT – hematocrit; HgB – hemoglobin; IFN – interferon; JAK2 – Janus kinase 2; M – males; PRED – predicted; PV – polycythemia vera

2.7.2.3.4.1.5　共変量の影響

(1)　体重の影響

PPK 解析データセットに含まれる被験者（N = 200［健康被験者は n = 32、PV 患者は n = 168］）のベースライン時の体重（BW）は 48.6～125.0 kg であり、平均体重は 76.7 kg（中央値 76.6 kg）であった（5.3.3.5.2 ePD Technical Report #0158-1 20[redacted] Table 2）。PPK モデルで説明を要するような体重による用量調整の必要性はないと考えられる。その他のモデルパラメータについては ePD

Technical Report #0158-1 20[redacted] Appendix 4 に記載している。ロペグインターフェロン アルファ-2b の CL/F、V_c/F 又は k_a の IIV は、体重では最小限の説明しかできなかった。

(2) 年齢の影響

PPK 解析データセットに含まれる被験者（N＝200［健康被験者は n＝32、PV 患者は n＝168］）のベースライン時の年齢は 20.0～85.0 歳で、平均年齢は 54.3 歳（中央値 56.0 歳）であった（ePD Technical Report #0158-1 20[redacted] Table 2）。年齢は、k_a 以外のロペグインターフェロン アルファ-2b の PK パラメータでは、いずれも統計学的に有意な予測因子ではなかった。PPK モデルで説明を要するような年齢による用量調整の必要性はないと考えられた。その他のモデルパラメータについては ePD Technical Report #0158-1 20[redacted] Appendix 4 に記載している。

(3) 性別の影響

PPK 解析データセットに含まれる 200 例のうち、118 例（59.0%）が男性、82 例（41.0%）が女性であった（ePD Technical Report #0158-1 20[redacted] Table 2）。性別は、統計学的に有意な共変量として特定されず、母集団最終モデルのどのパラメータにも有意な共変量として性別は残らなかった。PPK モデルで説明を要するような性別による用量調整の必要性はないことが確認された。その他のモデルパラメータについては、ePD Technical Report #0158-1 20[redacted] Appendix 4 に記載している。

(4) 人種の影響

PPK 解析のデータセットに含まれる 200 例のうち、白人は 98.0%（N＝196）と大部分を占め、黒人は 1.5%（N＝3）、アジア人は 0.5%（N＝1）であった（ePD Technical Report #0158-1 20[redacted] Table 2）。黒人及びアジア人のカテゴリーの患者数が不十分であったことを考慮すると、実施した PPK 解析では人種を共変量として正しく評価しておらず、ロペグインターフェロン アルファ-2b の PK に及ぼす人種の影響は不明である。

(5) 疾患状態（健康被験者／PV 患者）の影響

PPK 解析データセット 200 例のうち、32 例（16.0%）は健康被験者、168 例（84.0%）は PV 患者であった（ePD Technical Report #0158-1 20[redacted] Table 2）。母集団平均 V_c/F は、健康被験者と比較して PV 患者で 89.2%高いと推定されたが、CL/F 又は k_a は健康被験者と PV 患者で差はないと考えられた。PPK モデルで説明を要するような疾患状態（健康被験者／PV 患者）による用量調整の必要性はないと考えられた。その他のモデルパラメータについては、ePD Technical Report #0158-1 20[redacted] Appendix 4 に記載している。

(6) ECOG 全身状態スコアの影響

米国東海岸癌臨床試験グループ（ECOG）の全身状態スコアはそれぞれ 0、1、2 であった（ePD Technical Report #0158-1 20[redacted] Table 2）。ECOG スコアは、統計学的に有意な共変量として特定されず、母集団最終モデルのどのパラメータにも共変量として残らなかったが、組み入れられた ECOG＝2 の患者数（1.5%［3/200 例］）が少なかったため、その部分集団については何らかの結論を下すことはできなかった。ECOG スコアに関連した説明を要するような用量調整の必要性はないことが確認された。その他のモデルパラメータは ePD Technical Report #0158-1 20[redacted] Appendix 4 に記載している。

(7) JAK2 アレルバーデンの影響

PPK 解析データセットに含まれる被験者（N＝200）のベースライン時の JAK2 アレルバーデン（遺伝子変異割合）は、0～98.5%であり、平均値は 35.3%（中央値 30.5%）であった（ePD Technical Report #0158-1 20[redacted] Table 2）。ベースライン時の JAK2 アレルバーデンは、母集団最終モデルにおいて、ロペグインターフェロン アルファ-2b の CL/F の統計学的に有意な予測因子であると判定された。PPK モデルでベースライン時の JAK2 アレルバーデン（遺伝子変異割合）に関連した説明を要するような用量調整の必要性はないことが確認された。その他のモデルパラメータは、ePD Technical Report #0158-1 20[redacted] Appendix 4 に記載している。

(8) 腎機能障害の影響

腎機能障害患者におけるロペグインターフェロン アルファ-2b の PK を検討するための特別な試験は実施しなかった。ロペグインターフェロン アルファ-2b の CL と、ベースライン時のクレアチニンクリアランス（CL_{cr}）に基づく腎機能の状態との関連性を、PPK 法により評価した。PPK 解析データセットに含まれる被験者（N＝200）のベースライン時の CL_{cr} は 23.9～152 mL/min/1.73 m^2 であり、CL_{cr} の平均値は 75.5 mL/min/1.73 m^2、中央値は 71.7 mL/min/1.73 m^2 であった（ePD Technical Report #0158-1 20[redacted] Table 2）。CL_{cr} が 29 mL/min/1.73 m^2 以下[FDA, 2010]の被験者は 1 例のみであり、ESRD（15 mL/min/1.73 m^2 未満）の被験者はいなかった。CL_{cr} は、ロペグインターフェロン アルファ-2b のいずれの PK パラメータにおいても統計学的に有意な予測因子ではなかった。PPK モデルで CL_{cr} に関連した説明を要するような用量調整の必要性はないことが確認された。その他のモデルパラメータについては、ePD Technical Report #0158-1 20[redacted] Appendix 4 に記載している。

(9) 肝機能障害の影響

肝機能障害患者におけるロペグインターフェロン アルファ-2b の PK を検討するための特別な試験は実施していない。ロペグインターフェロン アルファ-2b のクリアランスと、肝機能障害のサロゲートバイオマーカーである肝酵素アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）又はアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）に基づく肝機能状態との関係を、PPK 法により評価した。しかし、Child-Pugh スコアの推奨項目は評価しなかった[FDA, 2003]。PPK 解析データセットに含まれる被験者（N＝200）のベースライン時の ALT は 4.00～107 U/L、平均値は 26.3 U/L、中央値は 22.0 U/L であった。ベースライン時の AST は 2.00～49.0 U/L、平均値は 24.2 U/L、中央値は 23.0 U/L であった（ePD Technical Report #0158-1 20[redacted] Table 2）。その他のモデルパラメータは、ePD Technical Report #0158-1 20[redacted] Appendix 4 に示している。PPK 解析の結果、これらの共変量（ベースライン値として評価した場合、又は時変共変量として評価した場合）とロペグインターフェロン アルファ-2b の PPK モデルパラメータ推定値との間に明らかな関係は認められなかった。これまでに実施された試験では、軽度、中等度及び重度の肝機能障害患者の組入れ数が不十分であった。

2.7.2.3.4.2 日本人を含む全ての PK データを統合した PPK 解析

最新の PPK 解析として、欧米で実施された第 I 相試験（A09-102-P1101 試験）、第 I/II 相試験（PEGINVERA 試験）、及び第 III 相試験（PROUD-PV 試験）、中国で実施された第 I 相試験（A17-

101 試験)、さらに日本人と白人の健康成人による第 I 相試験（A17-102 試験）と日本人成人 PV 患者による第 II 相試験(A19-201 試験)の全ての PK データを統合して PPK 解析(NONMEM® Version 7.4.4）を行った。上記 6 試験の全被験者数 302 例のうち 291 例の PK データ 3766 個（401 個の定量限界以下のデータを含む）を用いて PPK 解析を行った。定量限界以下のデータを適切に解析に含めたこと、および全体のデータ数が増加したことで、以前の PPK 解析と比較して、解析精度が向上した（各推定値の%RSE が減少した)。PPK モデリングの詳細は ePD Technical Report #0242-1 20[redacted]（5.3.3.5.1）に記載している。

PPK 解析の Stage-1 として、健康成人によるロペグインターフェロン　アルファ-2b の皮下単回投与（第 I 相試験）の PK データ（非日本人の A09-102-P1101 試験、中国人の A17-101 試験、日本人と白人の A17-102 試験）を統合して解析した。Stage-1 において、皮下吸収モデルの妥当性及び PK パラメータに関する共変量の影響、特に体重の影響を詳細に検討した。

PV 患者による長期反復投与の PK データも含めた Stage-2 では、Stage-1 の TMDD モデルに加えて、標的受容体の最大結合量（Rtot）の経時変化を TMDD モデルに含めて最終的な PPK 解析とした。

母集団最終モデルにおける母集団平均 PK パラメータ推定値を表 2.7.2-24 に示す。すべてのモデルパラメータは、許容できる精度（相対標準誤差［RSE］ ＜25%）で推定された。式 5 と式 6 に示すように、母集団平均 CL/F 及び母集団平均 V_c/F（1 コンパートメントモデルでは V_d/F）は、体重（BW）のべき乗で増加した。

$$TVCL/F\ (L/day) = 0.796 \bullet (BW/73)^{0.752} \quad (5)$$

$$TVV_c/F\ (L) = 7.81 \bullet (BW/73)^{1.00} \quad (6)$$

TV はパラメータの代表値を表し、その他のパラメータについては前述のとおりである。

個体間変動（IIV）は、指数誤差モデルを用いて CV として CL/F で 38.9%、V_c/F で 72.8%、k_a で 80.6%、$R_{tot,0}$ で 275%、$R_{tot,SS}$ で 168%、と推定された。残差変動（σ^2）は、混合誤差モデル（additive residual error 及び constant coefficient of variation residual error）により記述され、0.5～100 ng/mL の範囲の予測血清中ロペグインターフェロン　アルファ-2b 濃度における CV は 89.7～20,2%と推定された。

表 2.7.2-23　日本人を含む全ての PK データを統合した母集団最終モデルのパラメータ推定値

Parameter	Final Estimate	% RSE
CL/F (L/day) for median 73 kg subject	0.796	3.1
CL/F-Weight Exponent	0.752	9.8
V_c/F (L) for median 73 kg subject	7.81	6.6
V_c/F-Weight Exponent	1.00	6.9
k_a (day^{-1})	0.542	7.4
t_{lag} (h)	0.805	2.4
$R_{tot,0}$ (ng/mL)	0.187	3.2
$R_{tot,SS}$ (ng/mL)	0.0344	6.8
k_{int} (h^{-1})	0.756	11.9
k_{deg} (h^{-1})	0.0929	7.6
K_D (ng/mL)	0.199	25.4
k_{dec} (day^{-1})	0.0297	5.5
TSTART (days)	14[a]	FIXED
ω^2 for CL/F	0.141 (38.9% CV)	13.5
ω^2 for V_c/F	0.425 (72.8% CV)	17.6

ω^2 for k_a	0.501 (80.6% CV)	16.3
ω^2 for $R_{tot,0}$	2.15 (275% CV)	12.1
ω^2 for $R_{tot,SS}$	1.34 (168% CV)	15.1
Cov(CL/F, V_c/F)	0.183 (r^2=0.559)	18.9
Cov(CL/F, $R_{tot,0}$)	-0.192(r^2=0.122)	19.9
Cov(V_c/F, $R_{tot,0}$)	-0.243(r^2=0.0646)	22.1
σ^2 CCV component	0.0394 (20.0% CV)	1.2
Additive component	0.122 (0.349 SD)	3.3

Source: ePD Technical Report #0242-1 20[redacted] Table 21

[a] Fixed to value obtained from the base structural PK model stage run in order to stabilize model and achieve successful minimization

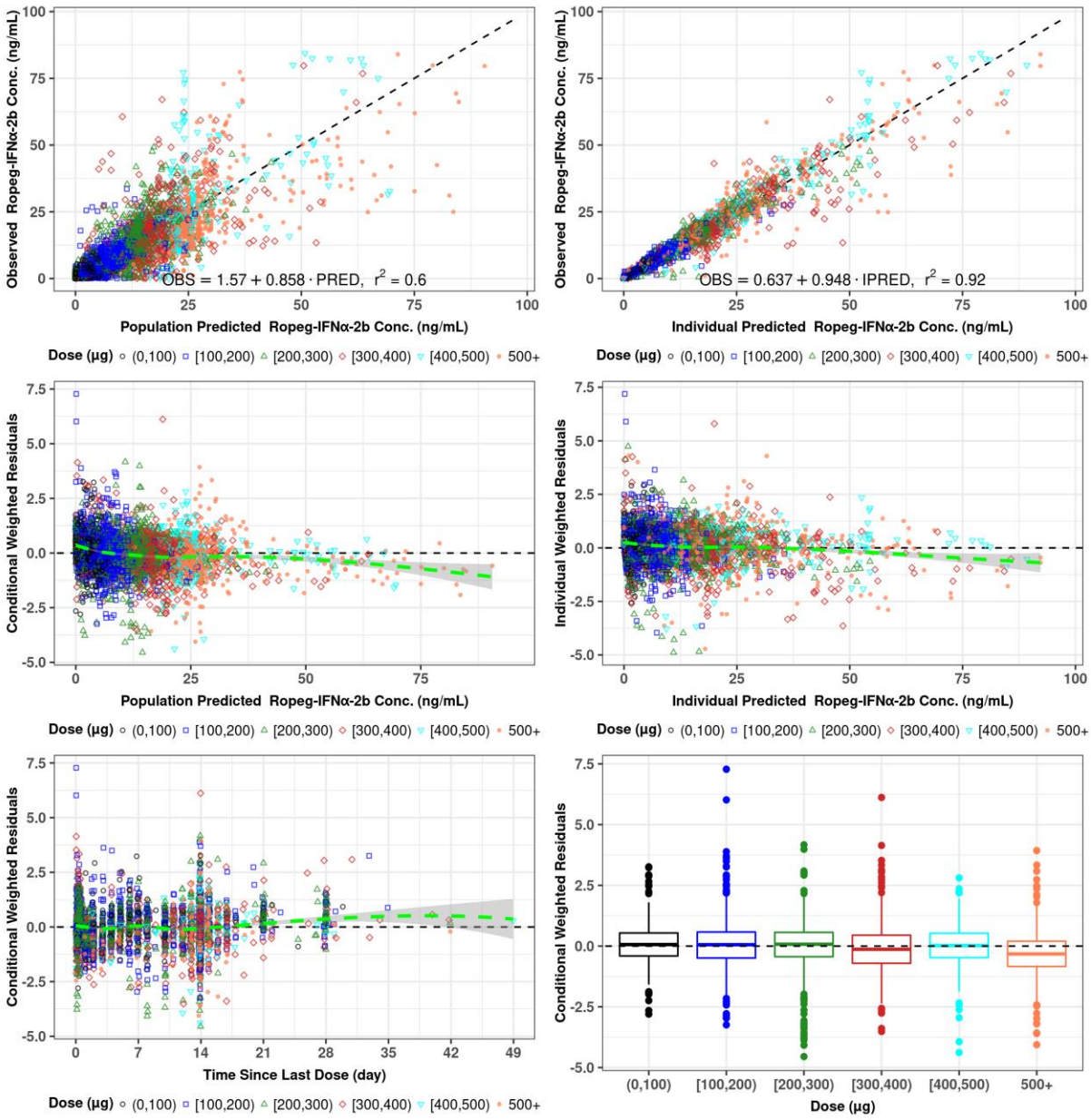
Abbreviations: ω^2 – inter-individual variability; σ^2 – residual variability; CCV – constant coefficient of variation; CL/F – apparent clearance; F – absolute bioavailability following subcutaneous administration; h – hour; k_a – first-order absorption rate constant; K_D – binding affinity; k_{dec} – rate constant for R_{tot} change from initial value ($R_{tot,0}$) to steady-state value ($R_{tot,SS}$); k_{deg} – first-order degradation rate constant; k_{int} – first-order degradation rate constant for drug-target complex; L – liter; ng/mL – nanogram per milliliter; PPK – population pharmacokinetics; PV – polycythemia vera; RSE - relative standard error; r^2 - Coefficient of determination; R_{tot} – maximum binding capacity; t_{lag} – absorption lag time; TSTART – initial delay; V_c/F – central volume of distribution

用量、人種、PV 患者/健康被験者を区別した適合度（Goodness-of-fit）プロット（それぞれ、図 2.7.2.-22、図 2.7.2.-23 及び図 2.7.2.-24）では、データにバイアスが認められず、かつ合理的に許容できる適合性が確認された。また、ロペグインターフェロン アルファ-2b 濃度については、観測値と母集団平均値又は個体別推定値との間で一致した（それぞれ決定係数［r^2］= 0.60 及び 0.92）。

最終的に実施された日本人も含めた PPK 解析の TMDD モデルでは、初期状態（単回投与時）における標的受容体の最大結合量（$R_{tot,0}$）の母集団平均は 0.187 ng/mL と推定され、反復投与によって 14 日後から 1 次の時定数 0.0297 day^{-1} (k_{dec})で減少して、定常状態における標的受容体の最大結合量（$R_{tot,SS}$）の母集団平均は 0.0344 ng/mL と推定された。最大結合量（R_{tot}）の経時変化に関する、被験者別ポストホック解析の結果を図 2.7.2.-25 に示した。R_{tot} の経時変化には、他の PK パラメータと比較して大きな個体間変動が認められる。

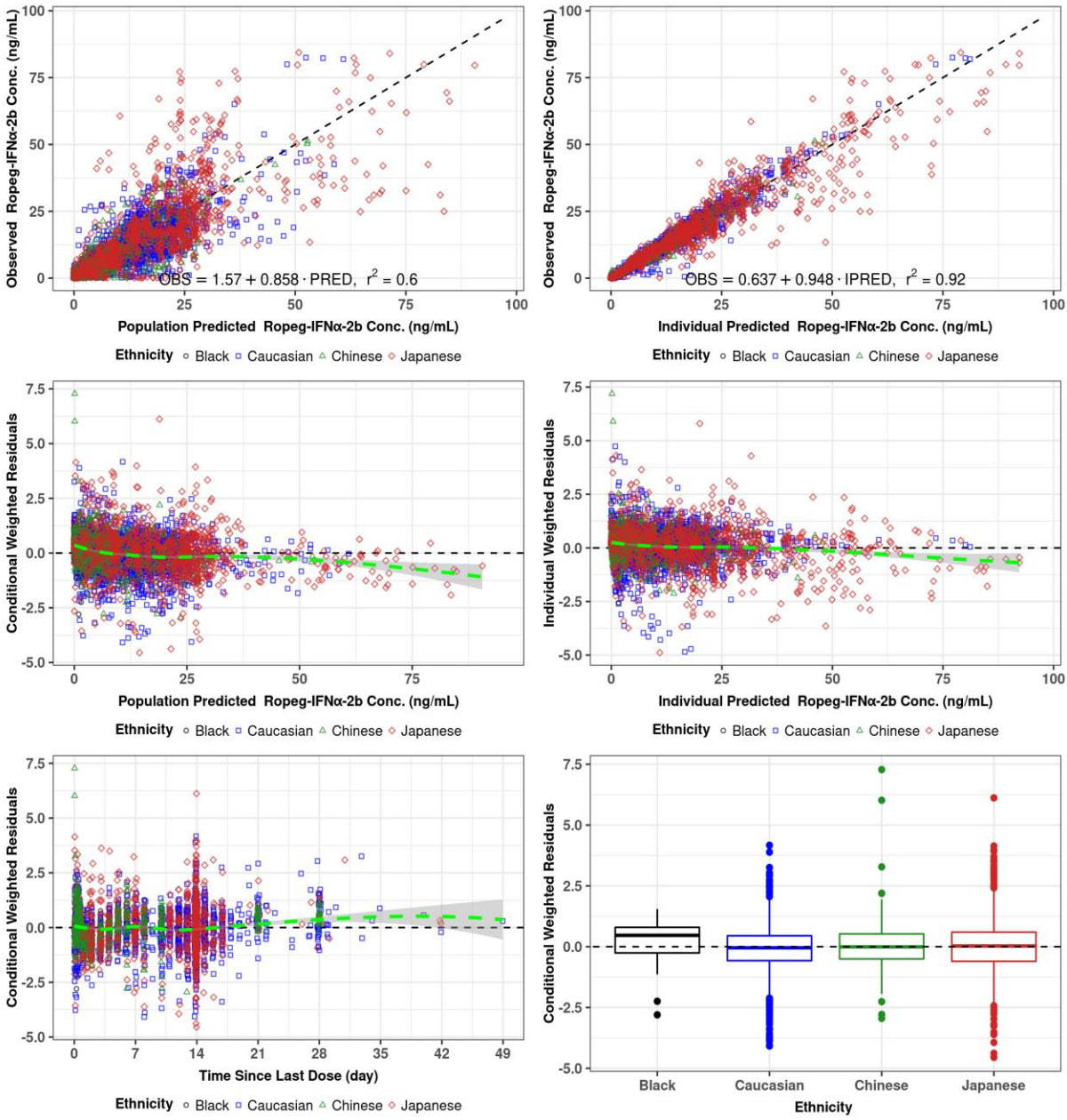
健康被験者に単回皮下投与及び PV 患者に反復皮下投与したとき、母集団最終モデルを用いてロペグインターフェロン アルファ-2b の用量別の視覚的事後予測性能評価（VPC）及び母集団の予測値により補正した視覚的事後予測性能評価．(prediction-corrected visual predictive check : pcVPC)を実施した。予測値の 50%パーセンタイル（中央値）と 80%予測区間を重ね合わせると、実際の観測値とおおむね一致することが確認され（5.3.3.5.1 ePD Technical Report #0242-1 20[redacted] Figure 24、Figure 25）、本母集団最終モデルは、健康被験者及び PV 患者における血清中ロペグインターフェロン アルファ-2b 濃度推移を適切に記述できた。

図 2.7.2-22　日本人を含む全ての PK データを統合した母集団最終モデルの用量別 Goodness-of-fit プロット



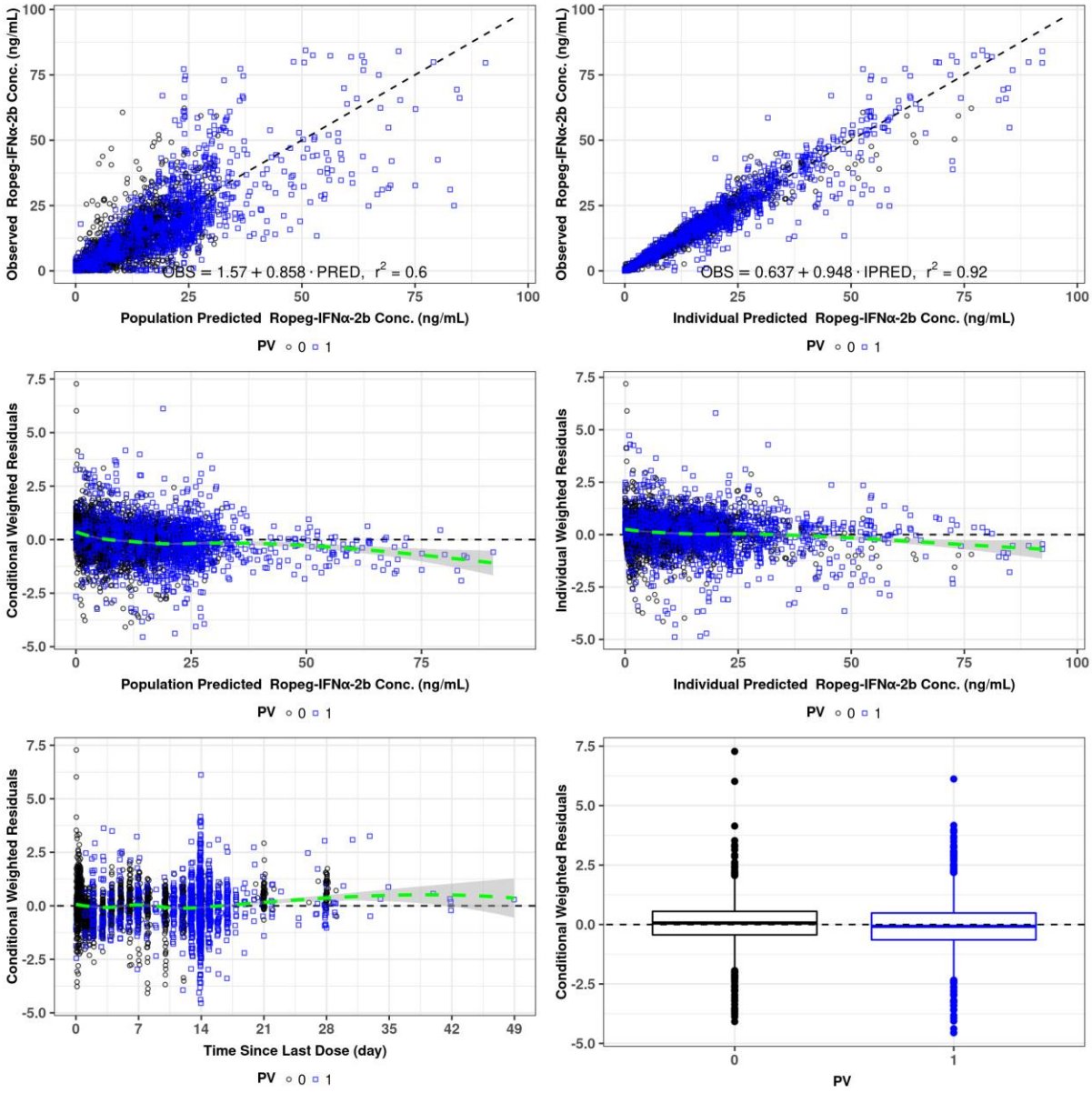
Source: ePD Technical Report #0242-1 20[redacted] Figure 17
NOTE:A09-102, Phase 1 study in healthy subjects; PEGINVERA, Phase 1/2 study in PV patients; PROUD-PV, Phase 3 study in PV patients. Box represent median and interquartile range ([IQR] 25th to 75th percentiles of distribution); whiskers extend to 1.5 × IQR; and black dots exceed 1.5 × IQR.
Abbreviations: µg – microgram; % – percent; HCT – hematocrit; HgB – hemoglobin; IFN – interferon; JAK2 – Janus kinase 2; M – males; PRED – predicted; PV – polycythemia vera

図 2.7.2-23　日本人を含む全ての PK データを統合した母集団最終モデルの
人種別 Goodness-of-fit プロット



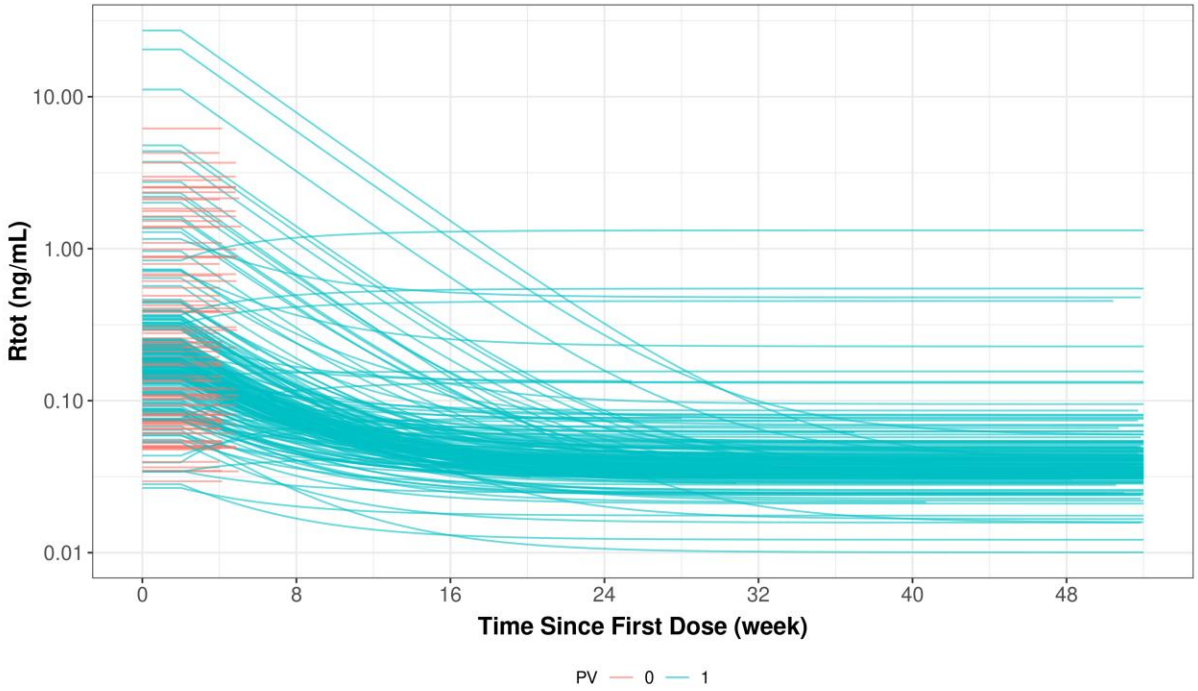
Source: ePD Technical Report #0242-1 20[redacted] Figure 18
NOTE:A09-102, Phase 1 study in healthy subjects; PEGINVERA, Phase 1/2 study in PV patients; PROUD-PV, Phase 3 study in PV patients. Box represent median and interquartile range ([IQR] 25th to 75th percentiles of distribution); whiskers extend to 1.5 × IQR; and black dots exceed 1.5 × IQR.
Abbreviations: µg – microgram; % – percent; HCT – hematocrit; HgB – hemoglobin; IFN – interferon; JAK2 – Janus kinase 2; M – males; PRED – predicted; PV – polycythemia vera

図 2.7.2-24　日本人を含む全ての PK データを統合した母集団最終モデルの
PV 患者/健康被験者別 Goodness-of-fit プロット



Source: ePD Technical Report #0242-1 20[redacted] Figure 19
NOTE:A09-102, Phase 1 study in healthy subjects; PEGINVERA, Phase 1/2 study in PV patients; PROUD-PV, Phase 3 study in PV patients. Box represent median and interquartile range ([IQR] 25th to 75th percentiles of distribution); whiskers extend to 1.5 × IQR; and black dots exceed 1.5 × IQR.
Abbreviations: µg – microgram; % – percent; HCT – hematocrit; HgB – hemoglobin; IFN – interferon; JAK2 – Janus kinase 2; M – males; PRED – predicted; PV – polycythemia vera

図 2.7.2-25　日本人を含む全ての PK データを統合した母集団最終モデルを用いた、被験者別ポストホック解析における最大結合量（R_{tot}）経時変化



Source: ePD Technical Report #0242-1 20[redacted] Figure 21
NOTE:A09-102, Phase 1 study in healthy subjects; PEGINVERA, Phase 1/2 study in PV patients; PROUD-PV, Phase 3 study in PV patients. Box represent median and interquartile range ([IQR] 25th to 75th percentiles of distribution); whiskers extend to 1.5 × IQR; and black dots exceed 1.5 × IQR.
Abbreviations: µg – microgram; % – percent; HCT – hematocrit; HgB – hemoglobin; IFN – interferon; JAK2 – Janus kinase 2; M – males; PRED – predicted; PV – polycythemia vera

最終的に実施された日本人も含めた PPK 解析において、体重を共変量として最終モデルに加える場合、日本人、白人及び中国人の被験者間、さらに健康成人と成人 PV 患者の被験者間で、ロペグインターフェロン アルファ-2b の PK パラメータに顕著な差は無かった。

2.7.2.3.5　ロペグインターフェロン アルファ-2b の E−R 解析

E-R 解析は、PV 患者におけるロペグインターフェロン アルファ-2b の曝露と CHR、曝露と個々の血液学的パラメータ、曝露と安全性評価項目との関係及び集団における E-R 関係に影響を及ぼす可能性のある内因性及び外因性因子の影響を検討するために実施した。また、HU の減量が CHR に及ぼす影響についても評価した。これらの解析では、第 I/II 相 PEGINVERA 試験、第 III 相 PROUD-PV 試験及び PEN-PV 試験、第 IIIb 相試験 CONTINUATION-PV 試験の最終データを用いた。E-R モデリング及び結果の詳細は、ePD Technical Report #0158-2 20[redacted]（5.3.3.5.3）及び ePD Technical Report #0165 20[redacted](5.3.3.5.4）に記載している。

2.7.2.3.5.1　曝露-有効性反応解析：CHR

2.7.2.3.5.1.1　CHR の指標

ロペグインターフェロン アルファ-2b の投与開始から 36 ヵ月（± 4 週間）後に、以下の血液学

的パラメータ及び瀉血基準を満たした場合に、CHR が達成したと判断する。

- PLT 数：< 400 × 10^9/L
- WBC 数：< 10 × 10^9/L
- HCT 値：< 0.45、及び
- CHR 達成時点から 3 ヵ月以内に瀉血を実施しなかった（CHR は瀉血の必要性を考慮した場合と考慮しなかった場合の両方で解析を行った）。

これらの解析のために、4 つの独立した有効性の指標を設定した（表 2.7.2-24 参照）。瀉血の判定基準の有無により有効性指標を比較できるようにする目的で、追加の有効性の指標（CHR 及び CHR2）を含めた。

- CHRP：瀉血の要件を含む上記の判定基準を用いて算出した。血液学的検査の改善が 36 ヵ月（± 4 週間）以上得られなかった症例を CHRP 不成功例と分類した。
- CHR：瀉血の要件を除き、上記の判定基準を用いて算出した。血液学的検査の改善が 36 ヵ月（± 4 週間）以上得られなかった症例を CHRP 不成功例と分類した。
- CHRP2：上述の CHRP の判定基準を用いて算出した。ロペグインターフェロン アルファ-2b の投与を 6 ヵ月以上受けた症例について、データが収集された最終来院時に CHRP2 を達成したかどうかについて評価した。
- CHR2：上述の CHR の判定基準を用いて算出した。ロペグインターフェロン アルファ-2b の投与を 6 ヵ月以上受けた症例について、データが収集された最終来院時に CHRP2 を達成したかどうかについて評価した。

表 2.7.2-24 E-R 解析対象集団における定義カテゴリー別の CHR を達成した PV 患者の概要

Study	CHR Variable Definition Category (N [%])			
	CHRP	CHR	CHRP2	CHR2
PEGINVERA (N=51)	19 [37.3]	20 [39.2]	23 [45.1]	24 [47.1]
PROUD/CONTINUATION/PEN (N=127)	68 [53.5]	69 [54.3]	88 [69.3]	93 [73.2]
Overall (N=178)	87 [48.9]	89 [50.0]	111 [62.4]	117 [65.7]

Source: ePD Technical Report #0165 20[redacted] Table 8
Abbreviations: % – percent; CHR – complete hematologic response with 36 months of treatment excluding phlebotomy criterion; CHR2 – complete hematologic response with at least 6 months of treatment excluding phlebotomy criterion; CHRP – complete hematologic response with 36 months of treatment including phlebotomy criterion; CHRP2 – - complete hematologic response with at least 6 months of treatment including phlebotomy criterion; N – number of patients; PV – polycythemia vera

2.7.2.3.5.1.2 曝露の指標

各患者について、母集団最終モデル（2.7.2.3.4.1.4）、患者の実際の投与履歴、及び既に得られている個体別ポストホック PK パラメータ推定値に基づいて、ロペグインターフェロン アルファ-2b の定常状態における曝露パラメータ（2 週間の投与間隔における C_{max}、C_{min} 及び $AUC_{0\text{-}tau}$）を発生させた。投与開始 36 ヵ月後の血清中濃度をシミュレーションした。36 ヵ月以上投与を受けなかったが、6 ヵ月以上投与された患者については、最終投与後の投与間隔における C_{max}、C_{min} 及び $AUC_{0\text{-}tau}$ を推定した。

2.7.2.3.5.1.3 ロジスティック回帰分析

第一段階として、探索的なグラフによる解析を実施して、CHR 指標の定義カテゴリーと、定常状態におけるロペグインターフェロン アルファ-2b の C_{max}、C_{min} 及び $AUC_{0\text{-}tau}$ の間に何らかの関

係があるかどうかを検討した。CHR 指標を達成した PV 患者の割合の観測値を定常状態における C_{max}、C_{min} 及び $AUC_{0\text{-}tau}$ の四分位別にプロットし、明白な関係があるかどうかを評価し、その関係に最も適した関数形を決定した。また、CHR を達成した PV 患者の割合を、各用量別にプロットした。この予備的評価に基づいて、$AUC_{0\text{-}tau}$ が 4 つの CHR 指標のそれぞれに対して最も優れた予測因子であることが明らかになった。

次に、線形関数、非線形 Hill 関数及び投与を受けていない場合に CHR が達成される確率が 0.01%未満に相当する無視できるような-7 の値に固定した切片を有する非線形 Hill 関数の関連統計量と P 値とを比較して、ベースとなるロジスティック回帰モデルを構築した。無処置時の切片を決定するのに役立つプラセボ群がなかったため、達成確率が無視できると仮定したこのモデル化手法は、化学療法の投与を受けずに CHR を達成することは通常期待できないことから、臨床的に許容できるものと考えられた。その結果、非線形 Hill 関数モデルがデータに最もよく適合し、低い曝露での薬効についても最も意義のある解釈が得られた。

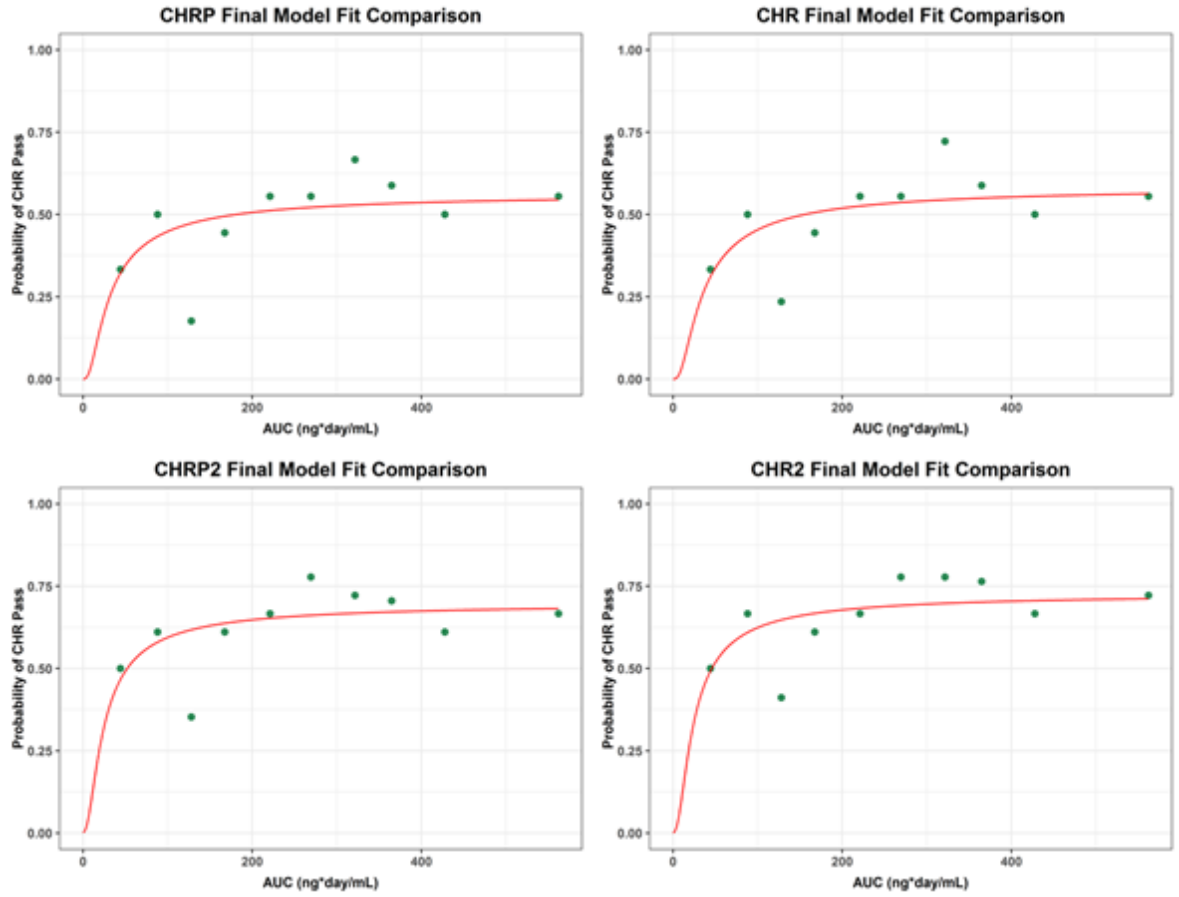
最後に、基本となるロジスティック回帰モデルについて、$AUC_{0\text{-}tau}$ を関心のある曝露指標とし、関心のある他の共変量効果をステップワイズ変数増加法により探索した。各ステップで共変量を追加して単変量解析を行い、赤池情報量規準（AIC）値と比較して統計学的有意性（$\alpha = 0.01$）を評価するために必要な尤度比検定を実施した。その結果、CHR ロジスティック回帰最終モデルに組み込まれた統計学的に有意な共変量は、年齢、性別又はベースライン時の PLT であった。CHRP、CHR、CHRP2 及び CHR2 の最終ロジスティック回帰モデルのパラメータ推定値及び標準誤差（SE）を表 2.7.2-25 に示す。定常状態における $AUC_{0\text{-}tau}$ の四分位における CHR の達成確率のロジスティック回帰モデル予測値と観察された確率を重ね合わせたプロットを図 2.7.2-22 に示す。オーバレイモデル予測では、各モデルにおける共変量の平均値を用いた。図 2.7.2-22 は、4 つの CHR 指標の E-R 関係は、$AUC_{0\text{-}tau}$ 値が 200 ng•day/mL を超えると増加が緩やかになることを示していた。CHRP2 及び CHR2 の E-R 解析では、CHR を達成した PV 患者数が CHRP 及び CHR よりも多いため、CHRP2 及び CHR2 の最大確率はそれぞれ CHRP 及び CHR よりも大きかった。これは、CHRP2 及び CHR2 解析において達成した PV 患者の一部が、必要な 36 ヵ月間投与を継続しなかったために CHRP 及び CHR 解析では未達成と取り扱われたためと考えられる。CHR（瀉血判定基準を除く血液学的完全奏功）の E-R 関係は、CHRP（瀉血判定基準を含む血液学的完全奏功）の E-R 関係と同様である。CHR2 と CHRP2 の間にも同様の関係が認められた。更に、ロジスティック回帰モデルから算出された CHR の $AUC_{0\text{-}tau}$ カットオフ値 225 ng•day/mL 又は CHRP の $AUC_{0\text{-}tau}$ カットオフ値 213 ng•day/mL に基づいて、CHR の最大効果の 90%の効果をもたらすロペグインターフェロン アルファ-2b の $AUC_{0\text{-}tau}$ が得られると予測された PV 患者は 100%であり、同様に、CHR2 の最大効果の 90%の効果をもたらす $AUC_{0\text{-}tau}$ が得られると予測された PV 患者はそれぞれ 99.3 及び 99.4%であった（ロジスティック回帰モデルから、$AUC_{0\text{-}tau}$ のカットオフ値は CHR2 で 144 ng•day/mL、CHRP2 では 152 ng•day/mL）。これらの結果から、CHR 及び CHR2 は、それぞれ CHRP 及び CHRP2 の信頼性の高い有効性の代替指標であることが示唆された。

表 2.7.2-25　PV 患者における CHR 変数の定義カテゴリー別の最終ロジスティック回帰モデルのパラメータ推定値

CHR Variable Definition Category	Logit Model	COV_1	COV_2	θ_1 (SE)	θ_2 (SE)	δ_3 (SE)	θ_4 (SE)	θ_5 (SE)
CHR	$CHR \sim \theta_1+\theta_2*\frac{AUC_{0-tau}}{\theta_3+AUC_{0-tau}}+\theta_4*COV_1+\theta_5*COV_2$	AGE	PLT_0	-7.00 FIXED	10.7 (1.03)	5.30 (2.94)	-0.0452 (0.0152)	-0.00133 (0.000661)
CHRP	$CHR \sim \theta_1+\theta_2*\frac{AUC_{0-tau}}{\theta_3+AUC_{0-tau}}+\theta_4*COV_1$	AGE	-	-7.00 FIXED	9.88 (0.913)	5.04 (3.10)	-0.0447 (0.0151)	-
CHR2	$CHR \sim \theta_1+\theta_2*\frac{AUC_{0-tau}}{\theta_3+AUC_{0-tau}}$	-	-	-7.00 FIXED	7.99 (0.244)	6.50 (3.63)	-	-
CHRP2	$CHR \sim \theta_1+\theta_2*\frac{AUC_{0-tau}}{\theta_3+AUC_{0-tau}}+\theta_4*COV_1$	SEXF	-	-7.00 FIXED	7.48 (0.271)	6.69 (3.93)	0.757 (0.321)	-

Source: ePD Technical Report #0165 20[redacted] Table 13
Abbreviations: θ – coefficient; AUC_{0-tau} – area under the curve in a dosing interval of 2 weeks; COV – covariate; CHR – complete hematologic response with 36 months of treatment excluding phlebotomy criterion; CHR2 – complete hematologic response with at least 6 months of treatment excluding phlebotomy criterion; CHRP – complete hematologic response with 36 months of treatment including phlebotomy criterion; CHRP2 – complete hematologic response with at least 6 months of treatment including phlebotomy criterion; PLT_0 – baseline platelet; PV – polycythemia vera; SE – standard error

図 2.7.2-22　定常状態における曝露の四分位における定義カテゴリー別の CHR の達成確率のロジスティック回帰モデル予測値と観察された確率を重ね合わせて表示したプロット



Source: ePD Technical Report #0165 20[redacted] Figure 18, Figure 19, Figure 20, and Figure 21
NOTE:　CHR Pass = successful CHRP, CHR, CHRP2, or CHR2.
Abbreviations: AUC_{0-tau} – area under the curve in a dosing interval of 2 weeks; CHR – complete hematologic response with 36 months of treatment excluding phlebotomy criterion; CHR2 – complete hematologic response with at least 6 months of treatment excluding phlebotomy criterion; CHRP – complete hematologic response with 36 months of treatment including phlebotomy criterion; CHRP2 – complete hematologic response with at least 6 months of treatment including phlebotomy criterion; mL – milliliter; ng – nanogram

2.7.2.3.5.2 曝露-有効性反応解析：血液学的パラメータ

初期解析（5.3.3.5.3 ePD Technical Report #0158-2 20[redacted]）で用いられた人口統計学的データ及び個々の血液学的パラメータのデータを更新し、最終解析（5.3.3.5.4 ePD Technical Report #0165 20[redacted]）で使用した。

2.7.2.3.5.2.1 血液学的パラメータの指標

血液学的パラメータの指標には、HCT 値、PLT 数及び WBC 数が含まれた（ePD Technical Report #0165 20[redacted]）。PEGINVERA 試験及び PROUD/CONTINUATION/PEN 試験の PV 患者 178 例から得られた合計 11146 個の HCT 測定値が、HCT の E-R モデル解析に使用可能であった。瀉血後 1 ヵ月以内に採取されたため、計 2101 個の HCT 測定値が除外され、6 個の HCT 測定値は外れ値の可能性が高いために除外した。

PLT の E-R モデル解析には、PV 患者 178 例から採取した計 11138 個の PLT 数が使用可能であった。瀉血後 1 週間以内に採取された計 1008 個の PLT 数は除外され、19 個の PLT 数は外れ値の可能性が高いため除外され、13 個の PLT 数は患者の投与期間が短いか、又は長期にわたり PLT プロファイルに一貫性がなかったために除外した。

WBC 数の E-R モデル解析に使用可能であった PV 患者 178 例の 11141 個の WBC 数のうち、総計 1010 個の WBC 数は瀉血後 1 週間以内に採取されたため除外し、15 個の WBC 数は外れ値の可能性が高いために除外し、13 個の WBC 数は患者の投与期間が短いか、又は長期にわたり WBC プロファイルが一貫していなかったために除外した。

2.7.2.3.5.2.2 曝露の指標

ロペグインターフェロン アルファ-2b の母集団最終モデル（2.7.2.3.4.1.4）を用いて、個体別ポストホック PK パラメータ推定値を発生させた。これらの個体別ポストホック PK パラメータ推定値は、各血液学的パラメータの E-R 解析データセットに変数として組み込み、PPK 構造モデル式と組み合わせて、血清中ロペグインターフェロン アルファ-2b 濃度の経時的な個体別予測濃度をシミュレーションした。解析に使用可能な血液学的データはあるが、PK データが得らていない PV 患者は、E-R 解析データセットに残した。これらの少数のケースでは、母集団平均 PK パラメータ推定値を個体別ポストホック PK パラメータ推定値に置き換えた（5.3.3.5.3 ePD Technical Report #0158-2 20[redacted]）。

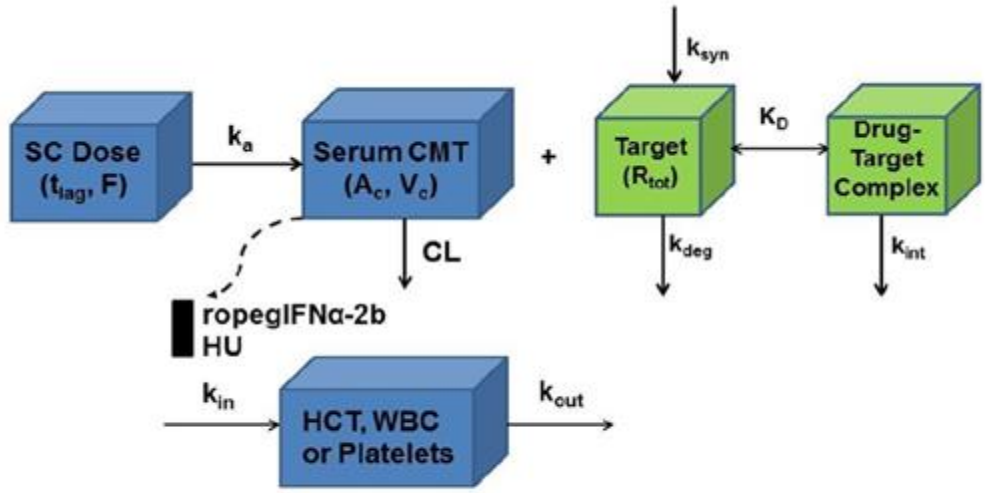
2.7.2.3.5.2.3 間接 E-R PK-PD モデル

個体別 PPK-PD モデルを構築し、HCT 値、PLT 数、WBC 数の減少の程度と時間経過を明らかにするために、逐次モデリングアプローチを用いた。図 2.7.2-23 に示す間接反応 PK-PD 基本モデルにより[Dayneka NL, 1993]、PV 患者の HCT 値、PLT 数及び WBC 数の減少に対する血清中ロペグインターフェロン アルファ-2b 濃度及び経時的に変化する HU の 1 日用量（例えば、解析データセットでは時変共変量とした投与中止までの用量減量）の複合効果の特徴を適切に説明できると期待された。推定パラメータには、初回投与前のベースライン時の HCT 値（HCT_0）、PLT 数（PLT_0）又は WBC 数（WBC_0）と、血液学的パラメータの一次消失速度（k_{out}、単位：day^{-1}）を含めた。代わりに、HCT、PLT 又は WBC の 0 次生成速度定数（k_{in}、分画/日又は 10^9/L/日のいずれか）を推定した。薬物濃度の影響は、Hill 関数を用いて HCT 値、PLT 数又は WBC 数の産生を阻害するものとしてモデル化し、ロペグインターフェロン アルファ-2b による HCT 値、PLT 数又

は WBC 数の最大低下（I_{max}）、I_{max} の 50%をもたらす血清中ロペグインターフェロン　アルファ-2b 濃度（IC_{50}、単位：ng/mL）及び Hill 係数（γ）を推定した。

本解析では、HU の交絡作用を考慮して、実際に投与された HU の 1 日用量を時変共変量として解析データセットに組み込み、HU 用量の経時的な変化と、HU 療法の漸次的中止を考慮した（表 2.7.2-26）。HU の作用は、HCT 値、PLT 数又は WBC 数の k_{in} を阻害するものとしてモデル化し、HU による最大低下（$I_{max,HU}$）及び $I_{max,HU}$ の 50%をもたらす HU 用量（$Dose_{50,H}$、単位：mg）を通常の Hill 関数を用いて推定した。

図 2.7.2-23　ロペグインターフェロン アルファ-2b の間接 E-R PK-PD モデル



$$\frac{dHCT}{dt} = k_{in,H} \bullet \left(1 - \frac{I_{max,H} \bullet C_S^{\gamma H}}{IC_{50,H}^{\gamma H} + C_S^{\gamma H}}\right) \bullet \left(1 - \frac{I_{max,HU,H} \bullet Dose_{HU}}{Dose_{50,H} + Dose_{HU}}\right) - k_{out,H} \bullet HCT \quad (4)$$

$$\frac{dPLAT}{dt} = k_{in,P} \bullet \left(1 - \frac{I_{max,P} \bullet C_S^{\gamma P}}{IC_{50,P}^{\gamma P} + C_S^{\gamma P}}\right) \bullet \left(1 - \frac{I_{max,HU,P} \bullet Dose_{HU}}{Dose_{50,P} + Dose_{HU}}\right) - k_{out,P} \bullet PLAT \quad (5)$$

$$\frac{dWBC}{dt} = k_{in,W} \bullet \left(1 - \frac{I_{max,W} \bullet C_S^{\gamma W}}{IC_{50,W}^{\gamma W} + C_S^{\gamma W}}\right) \bullet \left(1 - \frac{I_{max,HU,W} \bullet Dose_{HU}}{Dose_{50,W} + Dose_{HU}}\right) - k_{out,W} \bullet WBC \quad (6)$$

Source: ePD Technical Report #0158-2 20[redacted] Figure 1
NOTE: In the differential equations, the different parameters in the analysis of each endpoint are designated using a subscript of H for HCT, P for PLAT, and W for WBC.
Abbreviations: γ – Hill coefficient; A_c – amount in the central compartment; CL – apparent clearance; CMT – compartment; C_S – concentration; F – absolute bioavailability following subcutaneous administration; HCT – hematocrit; HU – hydroxyurea; IC_{50} – concentration resulting in 50% of I_{max}; I_{max} – concentration resulting in maximum reduction; k_a – first-order absorption rate constant; K_D – binding affinity; k_{deg} – first-order degradation rate constant; k_{in} – zero-order rate constant of production; k_{int} – first-order degradation rate constant for drug-target complex; k_{out} – first order rate constant of elimination; k_{syn} – zero-order rate constant for target synthesis; PLAT – platelet; R_{tot} – maximum binding capacity; ropegIFNα-2b – ropeginterferon alfa-2b; t_{lag} – absorption lag time; V_c –central volume of distribution; WBC – white blood cell

表 2.7.2-26　PK-PD 解析対象集団におけるロペグインターフェロン アルファ-2b と併用した HU 用量の要約統計量

Week	N	Hydroxyurea Daily Dose (mg)		
		Median	Mean	Mode
0	52	1000	956	1000
2	43	1000	884	1000
4	36	1000	792	1000
6	25	500	640	500
8	18	500	583	500
10	8	500	500	500
12	4	500	500	500

Source: ePD Technical Report #0165 20[redacted] Table 3
NOTE: N changing because not all patients stayed on HU for the full 12 weeks.
Abbreviations: HU – hydroxyurea; N – number of patients; PD – pharmacodynamic; PK – pharmacokinetic

各血液学的パラメータについて間接反応 PK-PD 基本モデルを個別に構築し、k_{in} に対するロペグインターフェロン アルファ-2b と HU の両方の影響を含み、データを適切に記述する最も単純な PK-PD 構造モデルであった。また、HU の用量を経時的に変化させて k_{in} を阻害する第 2 の阻害関数を含めることで、個々の血液学的パラメータのデータに適切に適合し、非線形型混合効果モデルの MOF が統計学的に有意に減少した（$p < 0.00001$）。

次に、各ステップで共変量を追加して単変量解析を行う変数増加法（$\alpha = 0.01$）と変数減少法（$\alpha = 0.001$）とを組み合わせたステップワイズ法により、間接反応 PK-PD 基本モデルにより共変量を探索した。変数減少法の各ステップでは、モデル中の残りのすべての共変量効果が統計学的に有意になるまで、最も有意でない共変量（$p > 0.001$）をモデルから削除した。その結果、各血液学的パラメータについて、間接反応 PK-PD 最終モデルが得られた。また、最終モデルについて、試験別の母集団予測値で実測値を補正した VPC（PC-VPC）を含む、診断及び適格性評価を実施した。

2.7.2.3.5.2.4　HCT に対する間接 E-R PK-PD モデルの結果

PV 患者における HCT 値に対するロペグインターフェロン アルファ-2b の作用の特徴を説明する間接反応 PPK-PD 最終モデルパラメータ推定値を表 2.7.2-27 に示す。最大 50%低減したヒドロキシウレアの用量（$Dose_{50,H}$）に対する IIV を除き（SEM = 58.9%）、すべてのモデルパラメータは精度よく推定された。Goodness-of-fit プロットは、許容可能で偏りのないデータへの適合性を示し、HCT データの観測値と母集団予測値の一致率は $r^2 = 0.1$ であった。しかしながら、IIV を考慮すると HCT データの観測値と母集団予測値の一致率は $r^2 = 0.74$ に改善した。また、図 2.7.2-24 に示すように、試験別の PC-VPC から、HCT データの観測値と推定された HCT データの中央値、10 及び 90 パーセンタイルはほぼ一致した。母集団平均 HCT_0 は、式 7 に示すように、男性 PV 患者と比較して女性 PV 患者で 6.22%低いと推定された。母集団平均の $I_{max,H}$ は、式 8 に示すようにベースライン時の HCT 観測値のべき乗で増加するようにモデル化された（5.3.3.5.4 ePD Technical Report #0165 20[redacted]）。

$$TVHCT_0 = 0.477 \bullet (1 - 0.0622 \bullet SEXF) \quad (7)$$

$$TVI_{max,H} = 0.176 \bullet (\text{Observed baseline HCT}/0.471)^{2.31} \quad (8)$$

TV はパラメータの代表値を表し、その他のパラメータは前述のとおりである。

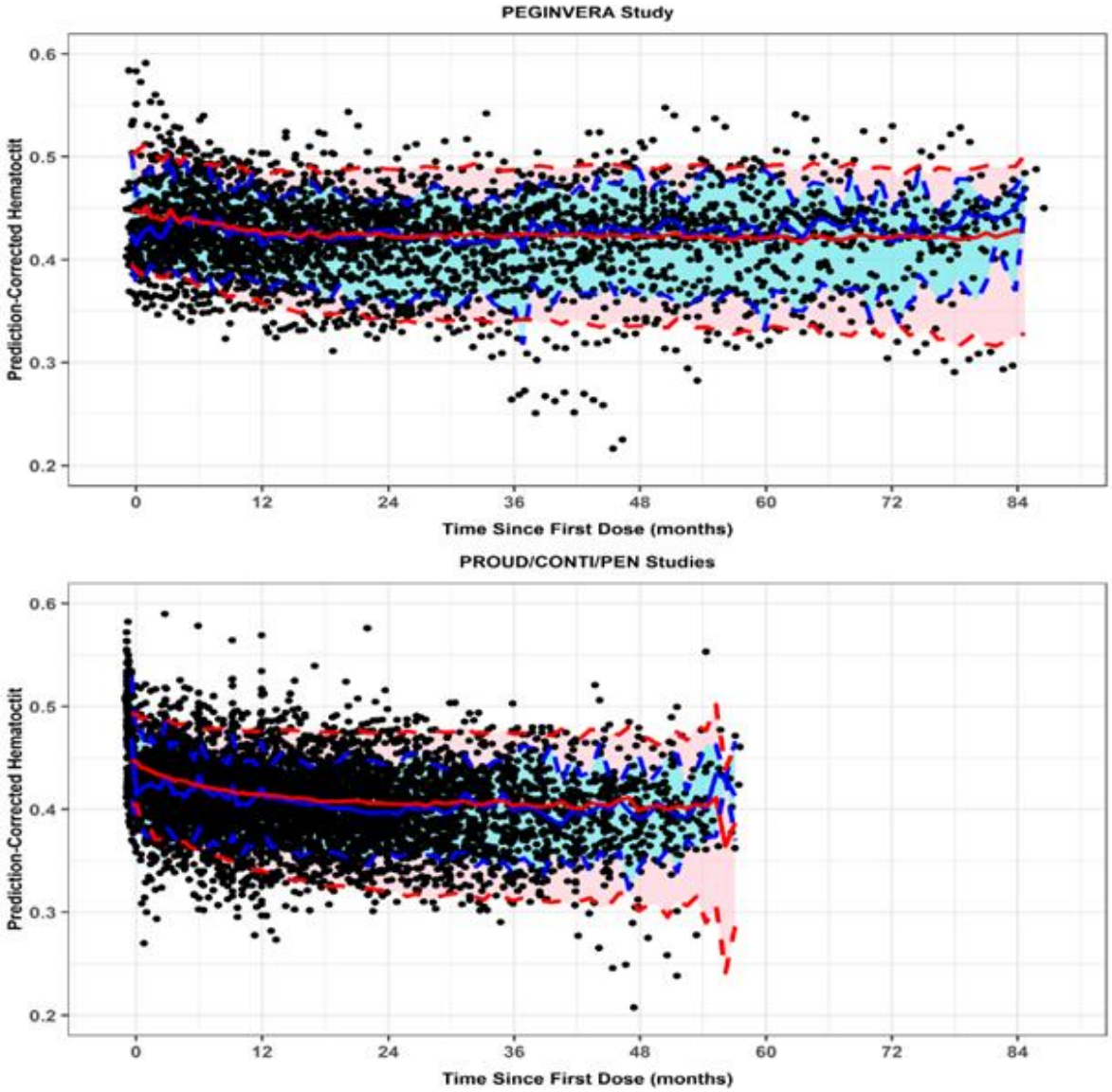
モデルパラメータの個体間変動（ω^2）は CV として 5.75～304%、σ^2 は 5.03%と推定された。

表 2.7.2-27　PV 患者における HCT 値減少に対する間接反応 PK-PD 最終モデルのパラメータ推定値

Model Parameter	Final Estimate	% SEM
HCT_0 (Fraction) for Males	0.477	0.642
Proportional Decrease in HCT_0 for Females	-0.0622	13.5
$k_{out,H}$ (day^{-1})	0.00393	12.6
$I_{max,H}$ Coefficient at Mean HCT_0 of 0.471	0.176	9.80
$I_{max,H}$ - HCT_0 Power	2.31	31.8
$IC_{50,H}$ (ng/mL)	0.719	23.2
γ_H	2.08	5.91
$I_{max,HU,H}$	1	FIXED
$Dose_{50,H}$ (mg)	984	58.9
ω^2 for HCT_0	0.00331 (5.75% CV)	11.6
ω^2 for $k_{out,H}$	2.19 (148% CV)	15.9
Covariance ($\eta k_{out,H}$,$\eta I_{max,H}$)	-0.848 (r^2 = 0.278)	25.9
ω^2 for $I_{max,H}$	1.18 (1.09 SD)	12.3
ω^2 for $IC_{50,H}$	9.23 (304% CV)	14.8
ω^2 for $Dose_{50,H}$	8.34 (289% CV)	50.0
σ^2 CCV	0.00253 (5.03% CV)	0.50

Source: ePD Technical Report #0165 20[redacted] Table 4
NOTE: $k_{in,H}$ was calculated as $HCT_0 \cdot k_{out,H}$.
Abbreviations: η – random effect of inter-individual error term; γ – Hill coefficient; ω^2 inter-individual variability; σ^2 – residual variability; % – percent; CCV – constant coefficient of variation; CV – coefficient of variation; $Dose_{50,H}$ – HU daily dose resulting in 50% of $I_{max,HU,H}$; H, HCT – hematocrit; HCT_0 – baseline HCT; HU – hydroxyurea; $IC_{50,H}$ – ropeginterferon alfa-2b concentration resulting in 50% of $I_{max,H}$; $I_{max,H}$ –maximum ropeginterferon alfa-2b-induced induced reduction in $k_{in,H}$; $I_{max,HU,H}$ – maximum HU-induced reduction in $k_{in,H}$; $k_{in,H}$ – zero-order rate constant of production; $k_{out,H}$ – first order rate constant of elimination; mg – milligram; ng/mL – nanogram per milliliter; SD – standard deviation; SEM – standard error of the mean

図 2.7.2-24　PV 患者における HCT 値に対する間接反応 PK-PD モデルを用いた試験別の母集団予測値により補正した VPC



Source: ePD Technical Report #0165 20[redacted] Figure 8
Abbreviations: HCT – hematocrit; PD – pharmacodynamic; PK – pharmacokinetic; PV – polycythemia vera

2.7.2.3.5.2.5　PLT に対する間接 E-R PK-PD モデルの結果

PV 患者における PLT 数に対するロペグインターフェロン　アルファ-2b の作用の特徴を説明する間接反応 PPK-PD 最終モデルパラメータ推定値を表 2.7.2-28 に示す。$Dose_{50,P}$ に対する IIV を除き（SEM = 71.2%）、すべてのモデルパラメータは精度よく推定された。Goodness-of-fit プロットは、許容可能で偏りのないデータへの適合性を示し、PLT 数データの観測値と母集団予測値の一致率は $r^2 = 0.13$ であった。しかしながら、IIV を考慮すると PLT 数データの観測値と母集団予測値の一致率は $r^2 = 0.87$ に改善された。図 2.7.2-25 に示すように試験別の PC-VPC から、観測値及び推定された PLT 数データの中央値と 10 及び 90 パーセンタイルはほぼ一致した。母集団平均 $I_{max,P}$ は、式 9 に示すようにベースライン時の PLT 観測値のべき乗で増加するようにモデル化され

た（5.3.3.5.4 ePD Technical Report #0165 20[redacted]）。

$$TVI_{max,P} = 0.667 \bullet (\text{Observed baseline PLT}/515)^{0.151} \quad (9)$$

TV はパラメータの代表値を表し、その他のパラメータは前述のとおりである。

モデルパラメータの ω^2 は CV として 42.3～158%、σ^2 は 17.0%と推定された。

表 2.7.2-28　PV 患者における PLT 減少に対する間接反応 PK-PD 最終モデルのパラメータ推定値

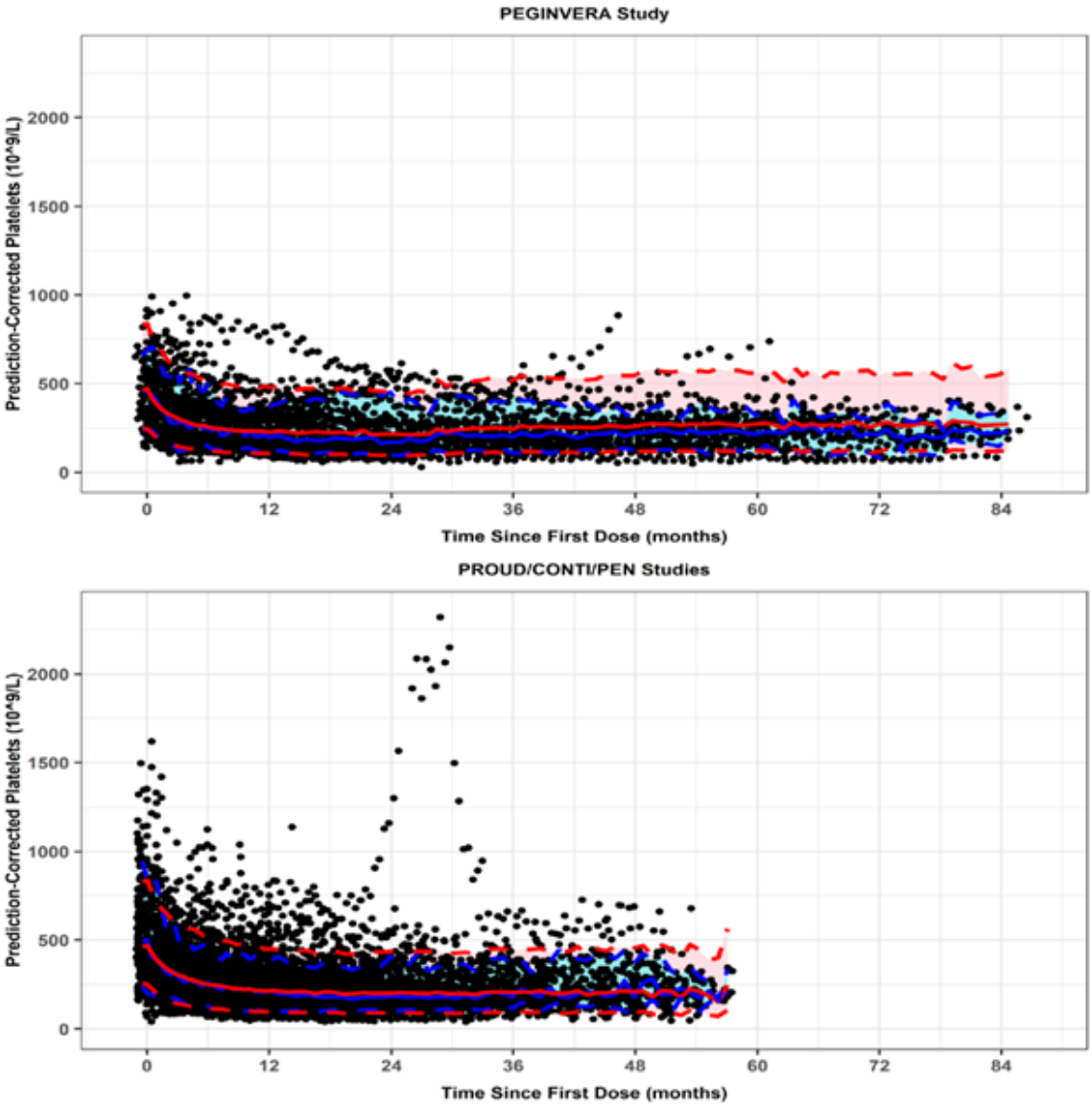
Model Parameter	Final Estimate	% SEM
PLT_0 (10^9/L)	471	3.36
$k_{out,P}$ (day^{-1})	0.0119	8.05
$I_{max,P}$ Coefficient at Mean PLT_0 of 515 $I_{max,P}$ - PLT_0 Power	0.667 0.151	2.00 23.3
$IC_{50,P}$ (ng/mL)	1.46	8.18
γ_P	1.64	3.07
$I_{max,HU,P}$	1	FIXED
$Dose_{50,P}$ (mg)	2064	26.0
ω^2 for PLT_0	0.179 (42.3% CV)	11.4
ω^2 for $k_{out,P}$	1.31 (114% CV)	14.5
Covariance ($\eta k_{out,P}$,$\eta I_{max,P}$)	-0.380 (r^2 = 0.230)	24.5
ω^2 for $I_{max,P}$	0.480 (0.692 SD)	11.0
ω^2 for $IC_{50,P}$	2.37 (154% CV)	16.7
ω^2 for $Dose_{50,P}$	2.51 (158% CV)	71.2
σ^2 CCV	0.0288 (17.0% CV)	0.25

Source: ePD Technical Report #0165 20[redacted] Table 5

NOTE: $k_{in,P}$ was calculated as $PLT_0 \bullet k_{out,P}$.

Abbreviations: η – random effect of inter-individual error term; γ_P – Hill coefficient; ω^2 – inter-individual variability; σ^2 – residual variability; % – percent; CCV – constant coefficient of variation; CV – coefficient of variation; $Dose_{50,P}$ – HU daily dose resulting in 50% of $I_{max,HU,P}$; HU – hydroxyurea; $IC_{50,P}$ – serum ropeginterferon alfa-2b concentration resulting in 50% of $I_{max,P}$; $I_{max,HU,P}$ – maximum HU-induced reduction in $k_{in,P}$; $I_{max,P}$ – maximum ropeginterferon alfa-2b-induced induced reduction in $k_{in,P}$; $k_{in,P}$ – zero-order rate constant of production; $k_{out,P}$ – first order rate constant of elimination; L – liter; mg – milligram; ng/mL – nanogram per liter; P, PLT – platelet; PLT_0 – baseline PLT;SD – standard deviation; SEM – standard error of the mean

図 2.7.2-25　PV 患者における PLT に対する間接反応 PK-PD モデルを用いた試験別の母集団予測値により補正した VPC



Source: ePD Technical Report #0165 20[redacted] Figure 10
Abbreviations: L – liter; PD – pharmacodynamic; PLT – platelet; PK – pharmacokinetic; PV – polycythemia vera

2.7.2.3.5.2.6　　WBC の間接 E-R PK-PD モデルの結果

PV 患者における WBC 数に対するロペグインターフェロン　アルファ-2b の作用の特徴を説明する間接反応 PPK-PD 最終モデルパラメータ推定値を表 2.7.2-29 に示す。すべてのモデルパラメータは精度よく推定された。Goodness-of-fit プロットは、許容可能で偏りのないデータへの適合性を示し、WBC 数データの観測値と母集団予測値の一致率は r^2 = 0.12 であった。しかしながら、IIV を考慮すると、WBC 数データの観測値と母集団予測値の一致率は r^2 = 0.82 に改善した。また、図 2.7.2-26 に示すように、試験別の PC-VPC から、WBC 数データの観測値と推定された WBC データの中央値と 10 及び 90 パーセンタイルはほぼ一致した。

ベースライン時の WBC（WBC_0）の母集団平均は、式 10 に示すようにベースライン時の JAK2

アレルバーデン（遺伝子変異割合）に比例して増加するようにモデル化された。母集団平均 $I_{max,W}$ は、式 11 に示すように、ベースライン時の WBC の観測値のべき乗で増加し、ベースライン時の JAK2 アレルバーデンに比例して増加するようにモデル化された（5.3.3.5.4 ePD Technical Report #0165 20[redacted]）。

$$TVWBC_0 = 10.6+0.0691\bullet(\text{Baseline JAK2 allele burden}-42.5) \quad (10)$$

$$TVI_{max,W} = 0.592\bullet(\text{Baseline WBC}/11.6)^{0.173}+0.00262\bullet(\text{Baseline JAK2 allele burden}-42.5) \quad (11)$$

TV はパラメータの代表値を表し、その他のパラメータは前述のとおりである。

モデルパラメータの ω^2 は CV として 31.5～260%、σ^2 は 17.7%と推定された。

表 2.7.2-29　PV 患者における WBC 数減少に対する間接反応 PK-PD 最終モデルのパラメータ推定値

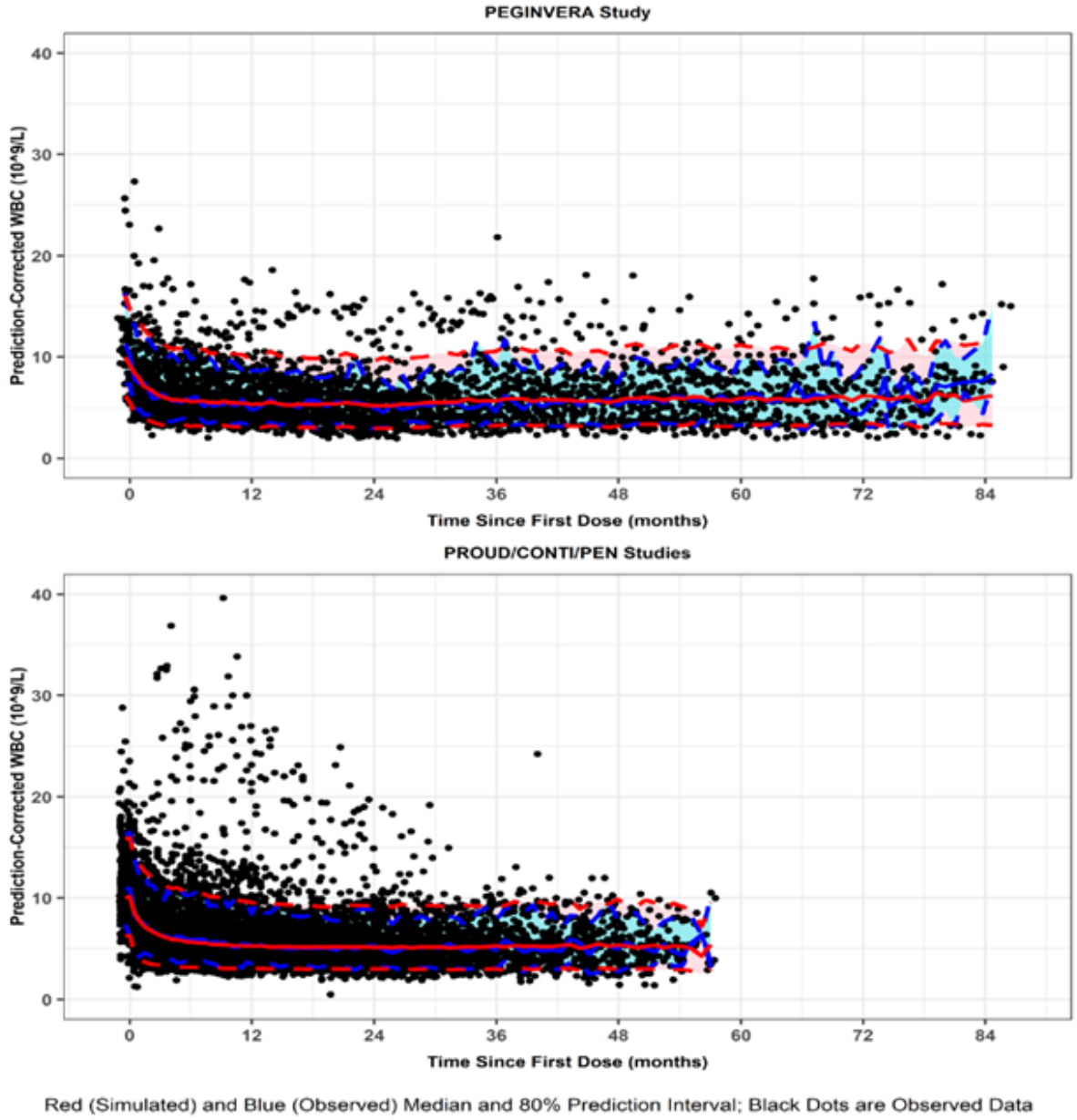
Model Parameter	Final Estimate	% SEM
WBC_0 (10^9/L) Coefficient at JAK2 Allele Burden of 42.5%	10.6	2.63
WBC_0-JAK2 Allele Burden Slope	0.0691	16.7
$k_{out,W}$ (day^{-1})	0.0222	13.0
$I_{max,W}$ Coefficient at JAK2 Allele Burden of 42.5% and Observed WBC_0 of 11.6 × 10^9/L	0.592	2.66
$I_{max,W}$-JAK2 Allele Burden Slope	0.00262	28.7
$I_{max,W}$-WBC_0 Power	0.173	35.8
$IC_{50,W}$ (ng/mL)	0.482	28.0
γ_W	0.861	4.69
$I_{max,HU,W}$	1	FIXED
$Dose_{50,W}$ (mg)	2331	5.56
ω^2 for WBC_0	0.0992 (31.5% CV)	12.8
ω^2 for $k_{out,W}$	2.60 (161% CV)	16.3
ω^2 for $I_{max,W}$	0.414 (0.643 SD)	16.0
ω^2 for $IC_{50,W}$	6.77 (260% CV)	12.2
ω^2 for $Dose_{50,W}$	1.21 (110% CV)	45.5
σ^2 CCV	0.0313 (17.7% CV)	0.49

Source: ePD Technical Report #0165 20[redacted] Table 6

NOTE: $k_{in,W}$ was calculated as $WBC_0\bullet k_{out,W}$.

Abbreviations: γ_W – Hill coefficient; ω^2 – inter-individual variability; σ^2 – residual variability; % – percent; CCV – constant coefficient of variation; CV – coefficient of variation; $Dose_{50,W}$ – HU dose resulting in 50% of $I_{max,HU,W}$; HU – hydroxyurea; $IC_{50,W}$ – serum ropeginterferon alfa-2b concentration resulting in 50% of $I_{max,W}$; $I_{max,HU,W}$ – maximum HU-induced reduction in $k_{in,W}$; $I_{max,W}$ – maximum ropeginterferon alfa-2b-induced reduction in $k_{in,W}$; JAK2 – Janus kinase 2; $k_{in,W}$ – zero-order rate constant of production; $k_{out,W}$ – first order rate constant of elimination; L – liter; mg – milligram; ng/mL – nanogram per liter; PPK – population pharmacokinetics; PV – polycythemia vera: SD – standard deviation; SEM – standard error of the mean; W, WBC – white blood cell; WBC_0 – baseline WBC

図 2.7.2-26　PV 患者における WBC 数に対する間接反応 PK-PD モデルを用いた試験別の母集団予測値により補正した VPC



Source: ePD Technical Report #0165 20[redacted] Figure 12
Abbreviations: % – percent; L – liter; PD – pharmacodynamic; PK – pharmacokinetic; PV – polycythemia vera; VPC – visual predictive check; WBC – white blood cell

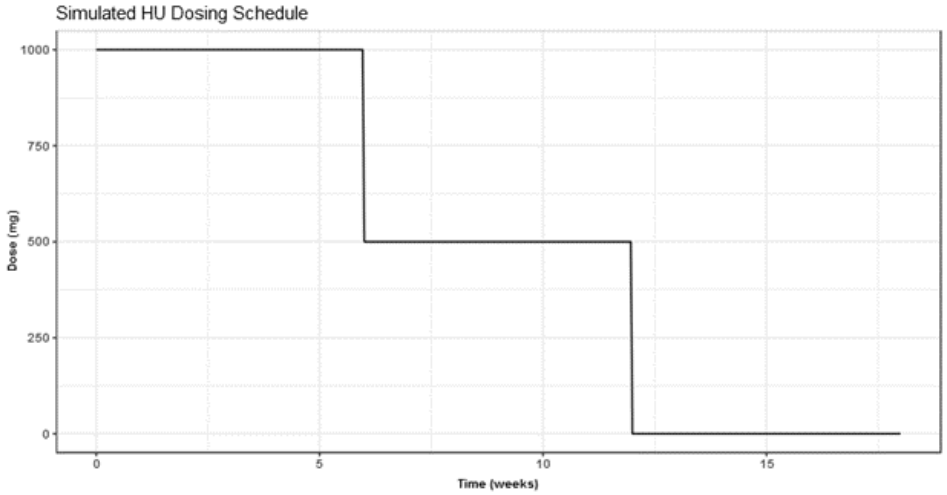
2.7.2.3.5.2.7　HU の CHR に及ぼす影響

HCT、PLT 及び WBC の PK-PD モデルに対するロペグインターフェロン アルファ-2b の用量漸増の影響に加え、HCT、PLT 及び WBC の母集団最終モデル及び間接反応 PPK-PD 最終モデルを含む R-Shiny のアプリケーションを用いたモデルに基づくシミュレーションから、ロペグインターフェロン アルファ-2b の CHR（本有効性評価項目の定義については 2.7.2.3.5.1.1 を参照）に及ぼす HU の影響について検討した。CHRP の代わりに CHR を使用したのは、E-R 解析の結果から、CHR が CHRP の信頼できる有効性の代替指標となり得ることが示唆されたためである（2.7.2.3.5.1.3）。本解析では、PEGINVERA 試験及び PROUD/PEN/CONTINUATION 試験の患者と

同じ人口統計学的特性及び疾患関連特性を有するシミュレーションに基づく仮想 PV 患者集団（N = 1000）を使用した。これらのシミュレーションにより、ロペグインターフェロン アルファ-2b の曝露パラメータ（C_{max}、C_{min} 及び $AUC_{0\text{-}tau}$）における HCT 値、PLT 数、WBC 数及び CHR 反応を発生させた。

第 I/II 相 PEGINVERA 試験及び第 III 相 PROUD-PV 試験では、ロペグインターフェロン アルファ-2b の開始用量は、HU 未治療の PV 患者では 100 µg、HU 治療を受けている PV 患者では 50 µg であった。これらの開始用量は、血液学的パラメータの安定化（HCT 値 ＜45%、PLT 数＜ 400 × 10^9/L、及び WBC 数 ＜ 10 × 10^9/L）が得られるまで、2 週間ごとに漸増した（並行して、HU 療法は適宜減量した）。最大推奨 1 回用量は、2 週間ごとに 500 µg の皮下投与とした。この用法・用量により、HU 療法の減量（表 2.7.2-26）、経口 HU 療法の完全中止（図 2.7.2-27）、及び 12 週目までにロペグインターフェロン アルファ-2b を最大投与可能用量である 500 µg まで漸増が行われた（表 2.7.2-30）。

図 2.7.2-27 PV 患者にロペグインターフェロン アルファ-2b と併用投与した場合のシミュレーションで使用した HU の投与法



Source: ePD Technical Report #0165 20[redacted] Figure 6
Abbreviations: HU – hydroxyurea; mg – milligram; PV – polycythemia vera

表 2.7.2-30 PK-PD モデルによるシミュレーションで使用した PV 患者における ロペグインターフェロン アルファ-2b の用量漸増

Week	Ropeginterferon Alfa-2b Dose (µg)	
	With Concurrent Tapering of HU Dose by Week 12	Without Concurrent HU Treatment
0	50	100
2	100	150
4	150	200
6	200	250
8	250	300
10	300	350
12	350	400
14	400	450
16	450	500
≥ 18	500	500

Source: ePD Technical Report #0165 20[redacted] Table 1
Abbreviations: µg – microgram; HU – hydroxyurea; PD – pharmacodynamic; PK – pharmacokinetic; PV – polycythemia vera

2 週間ごとの皮下投与中の特定の来院日におけるロペグインターフェロン アルファ-2b のモデル予測平均（±SD）曝露パラメータを表 2.7.2-31 に示す。ロペグインターフェロン アルファ-2b の投与開始 12 週目の時点では、HU 非併用下のロペグインターフェロン アルファ-2b の曝露パラメータは、HU と併用した場合の曝露パラメータと比較して高かった。これは、HU による細胞減少療法を受けている PV 患者におけるロペグインターフェロン アルファ-2b の開始用量（50 µg）が、HU 療法を受けていない PV 患者の開始用量（100 µg）よりも低いことから予想された。しかしながら、26 週目では、HU 療法を受けている PV 患者と HU 療法を受けていない PV 患者で、ロペグインターフェロン アルファ-2b の曝露パラメータは同程度であり、26 週目以降も持続していた。これらの結果から、ロペグインターフェロン アルファ-2b が用量漸増開始後 12～26 週間の間に定常状態に到達したことが示唆される。

表 2.7.2-31 シミュレーション PV 患者（N = 1000）におけるロペグインターフェロン アルファ-2b のモデル予測平均（±SD）曝露パラメータ（特定の来院日に HU による細胞減少療法を実施した場合と実施しなかった場合の比較）

Treatment	Weeks Relative to Start of Ropeginterferon Alfa-2b Treatment				
	12	26	52	104	156
C_{max} (ng/mL)					
Without HU	23.5 (8.91)	40.2 (10.8)	40.6 (10.7)	40.6 (10.7)	40.6 (10.7)
With HU	19.6 (7.78)	40.1 (10.8)	40.5 (10.7)	40.5 (10.7)	40.5 (10.7)
C_{min} (ng/mL)					
Without HU	8.65 (4.41)	20.5 (9.14)	20.9 (9.46)	20.9 (9.47)	20.9 (9.47)
With HU	6.79 (3.56)	20.4 (9.03)	20.9 (9.46)	20.9 (9.46)	20.9 (9.46)
$AUC_{0\text{-}tau}$ (ng•day/mL)					
Without HU	250 (83.3)	446 (116)	450 (117)	450 (117)	450 (117)
With HU	207 (72.1)	442 (115)	450 (117)	450 (117)	450 (117)

Source: ePD Technical Report #0165 20[redacted] Table 19
NOTE: Starting dose of ropeginterferon alfa-2b in PV patients with and without HU therapy was 50 and 100 µg, respectively. These doses were escalated every 2 weeks to a maximum allowable dose of 500 µg. HU dose was reduced until complete discontinuation by 12 weeks.
Abbreviations: µg – microgram; $AUC_{0\text{-}tau}$ – area under the curve from in a dosing interval of 2 weeks; C_{max} – maximum observed serum concentration; C_{min} – trough concentration; HU – hydroxyurea; N – number of patients; ng – nanogram; PV – polycythemia vera; SD – standard deviation

ロペグインターフェロン アルファ-2b を 2 週間ごとに皮下投与中の特定の来院日におけるモデル予測 HCT 値、PLT 数及び WBC 数の平均（±SD）を表 2.7.2-32 に示す。ロペグインターフェロン アルファ-2b の投与開始後 12 週目の時点では、HU 非併用と比較して、ロペグインターフェロン アルファ-2b と HU の併用投与の方が、3 つの血液学的パラメータの減少の程度が大きかった。HU 治療は減量され、12 週目までに完全に中止されたが、PD 効果の違いから、HU 治療は血液学的パラメータに持続的な影響を及ぼし続けたと考えられる。26 週目までに、HU 療法を併用した場合と併用しない場合のロペグインターフェロン アルファ-2b の作用は、PLT 数及び WBC 数で同程度であり、この同程度の効果は PV 患者では 26 週目以降も持続した。しかし、HCT 値の減少については、26 週目でも差が認められ、投与開始後 52～104 週目にこの差は消失したと考えられた。

表 2.7.2-32　シミュレーション PV 患者（N = 1000）におけるロペグインターフェロン アルファ-2b のモデル予測平均（±SD）血液学的パラメータ
（特定の来院日に HU による細胞減少療法を実施した場合と実施しなかった場合の比較）

Treatment	Weeks Relative to Start of Ropeginterferon Alfa-2b Treatment				
	12	26	52	104	156
HCT					
Without HU	0.446 (0.0413)	0.432 (0.0472)	0.418 (0.0537)	0.405 (0.0595)	0.398 (0.0624)
With HU	0.388 (0.0670)	0.410 (0.0491)	0.409 (0.0535)	0.402 (0.0593)	0.397 (0.0623)
PLT (10^9/L)					
Without HU	354 (165)	280 (141)	236 (122)	210 (111)	200 (108)
With HU	325 (160)	274 (139)	234 (121)	209 (110)	200 (108)
WBC (10^9/L)					
Without HU	7.70 (3.68)	6.54 (3.26)	5.97 (2.95)	5.62 (2.77)	5.51 (2.71)
With HU	6.94 (3.57)	6.47 (3.22)	5.96 (2.95)	5.62 (2.77)	5.50 (2.72)

Source: ePD Technical Report #0165 20[redacted] Table 20
NOTE: Starting dose of ropeginterferon alfa-2b in PV patients with and without HU therapy was 50 and 100 µg, respectively. These doses were escalated every 2 weeks to a maximum allowable dose of 500 µg in 12 weeks. HU dose was reduced until complete discontinuation by 12 weeks.
Abbreviations: HCT – hematocrit (reported as fraction instead of percent); HU – hydroxyurea; L –liter; N – number of patients; PLT – platelet; PV – polycythemia vera; SD – standard deviation; WBC – white blood cell

HCT 値、PLT 数及び WBC 数が目標値を下回り、2 週間ごとのロペグインターフェロン アルファ-2b の皮下投与中の特定の来院日において CHR を達成した PV 患者の割合を表 2.7.2-33 に示す。ロペグインターフェロン アルファ-2b の投与開始 12 週目の時点で、HU 非併用と比較して、ロペグインターフェロン アルファ-2b と HU の併用投与の方が、HCT 値、PLT 数及び WBC 数が目標値を下回った患者の割合が高かった。26 週目に血液学的パラメータが目標値を下回った患者の割合は、PLT 数及び WBC 数で同程度であり、この同程度の効果は 26 週目以降も持続した。しかし、HCT 値が目標値を下回った患者の割合は、26 週目でも差が認められ、投与開始後 52～104 週目にこの差は消失したと考えられた。

ロペグインターフェロン アルファ-2b 投与開始 12 週目の時点で、HU 非併用（27.1%）と比較して HU 併用投与（47.2%）の方が、CHR の達成率は高かった（表 2.7.2-33）。これらの結果から、ロペグインターフェロン アルファ-2b の HU 併用による CHR 達成率の絶対値の差 20.1%は、ロペグインターフェロン アルファ-2b の併用開始時に既に HU 投与を受けていた PV 患者に起因すると考えられる。HU 療法が減量され、12 週目までに完全に中止されたにもかかわらず、CHR を達成したシミュレーションに基づく PV 患者の割合は 26 及び 52 週目でも差が認められ、HU 療法を行わなかった場合（26 及び 52 週目でそれぞれ 45.8 及び 57.9%）と比較して、HU 療法を行ったロペグインターフェロン アルファ-2b の方が高かった（26 及び 52 週目でそれぞれ 57.6 及び 62.8%）。ロペグインターフェロン アルファ-2b の投与を継続することで、CHR が達成した PV 患者の割合の差は消失し、156 週（3 年間）時点で、ロペグインターフェロン アルファ-2b を HU 非併用で投与した場合は 71.8%、HU と併用して投与した場合は 72.4%と、ほぼ同様な結果が得られた。

表 2.7.2-33　シミュレーション PV 患者（N = 1000）における血液学的パラメータが目標値を下回り、CHR を達成した患者の割合
（特定の来院日に HU による細胞減少療法を実施した場合と実施しなかった場合の比較）

Treatment	Weeks Relative to Start of Ropeginterferon Alfa-2b Treatment				
	12	26	52	104	156
Percent of Simulated PV Patients with HCT < 0.45					
Without HU	50.8	63.3	70.6	78.1	81.0
With HU	78.3	78.0	76.4	79.8	81.7
Percent of Simulated PV Patients with PLT < 400 x 10^9/L					
Without HU	61.6	80.3	89.3	93.5	94.5
With HU	67.4	81.6	89.5	93.6	94.5
Percent of Simulated PV Patients with WBC< 10 x 10^9/L					
Without HU	72.6	85.1	89.7	91.8	92.7
With HU	79.4	85.5	89.7	91.8	92.6
Percent of Simulated PV Patients with Successful CHR					
Without HU	27.1	45.8	57.9	67.5	71.8
With HU	47.2	57.6	62.8	69.2	72.4

Source: ePD Technical Report #0165 20[redacted] Table 21
NOTE: Starting dose of ropeginterferon alfa-2b in PV patients with and without HU therapy was 50 and 100 µg, respectively. These doses were escalated every 2 weeks to a maximum allowable dose of 500 µg in 12 weeks. HU dose was reduced until complete discontinuation by 12 weeks.
Abbreviations: CHR – complete hematologic response; HCT – hematocrit (reported as fraction instead of percent); HU – hydroxyurea; L –liter; N – number of patients; PLT – platelet; PV – polycythemia vera; WBC – white blood cell

以上の結果から、ロペグインターフェロン アルファ-2b を HU に追加投与した場合、ロペグインターフェロン アルファ-2b 単独と比較して、相乗的な PD 効果がある可能性が示唆された。これは、2 つの薬剤の異なる作用機序の薬力学的相互作用に起因すると考えられる。ロペグインターフェロン アルファ-2b の MOA は、インターフェロン α が膜貫通型インターフェロン α 受容体に結合することにより細胞効果を発揮し、その結果、抗増殖作用、プロアポトーシス促進作用、抗血管新生作用、免疫調節作用がもたらされる[Hasselbalch HC and Holmström MO, 2019]。これらの作用は、PV におけるインターフェロン α の治療効果に関与していると考えられる。一方、HU は代謝拮抗剤に属する広く使用されている抗癌剤であり、その作用機序は、チロシルフリーラジカルの捕捉[Yarbro JW, 1968]を介したリボヌクレオチド還元酵素の阻害により、デオキシリボヌクレオチドの産生が低下し、それに伴って DNA が抑制される[Antonioli E, 2012]。HU 療法の有無によるロペグインターフェロン アルファ-2b の CHR の違いの別の潜在的な理由は、ロペグインターフェロン アルファ-2b 投与開始前に HU 治療を受けていた PV 患者が、HU 治療中又は HU 中止後に何らかの根本的又は持続的な PD 反応性を有していたことが考えられる。一方、HU 未治療例では、試験開始時にはそのような作用は認められなかった。HU とロペグインターフェロン アルファ-2b の PK 特性は著しく異なるが（2.7.2.3.1.3）、それぞれの PD 作用に何らかの役割を果たしていると考えられる。HU は体内に広範に分布し、作用部位に自由に到達でき、直接的に PD 作用を示すのに対し、ロペグインターフェロン アルファ-2b は分布が限られており、PD 作用はペグ化タンパク質が作用部位に到達する速度と程度に依存すると考えられる。

2.7.2.3.5.3　曝露-安全性反応解析

2.7.2.3.5.3.1　安全性の指標

ロペグインターフェロン アルファ-2b が少なくとも 1 回投与され、かつ AE がコード化されたすべての患者を本評価の対象とした。ロペグインターフェロン アルファ-2b 又は BAT の投与を受けた PV 患者のうち、AE を発現した患者数を AE 分類別に要約して表 2.7.2-34 に示す。E-R 解

析では、AE 発現患者が 10 例以上の AE 分類のみを E-R 解析対象とした。ロペグインターフェロン アルファ-2b の投与開始後、36 ヵ月目の投与開始前又は投与後に、各 PV 患者が対象となる AE 分類が 1 回以上発現したか否かを示す 2 値変数（0 = No、1 = Yes）を設定した。

表 2.7.2-34　E-R 解析対象集団の AE 分類別の AE 発現 PV 患者数（%）

AE Classification	Ropeginterferon Alfa-2b (N=178)		BAT (N=127)	
	Number of Events	N (%)	Number of Events	N (%)
Treatment-related AE	1159	142 (79.78%)	466	98 (77.17%)
Treatment-related AE of Grade 3 and higher	34	21 (11.8%)	28	20 (15.75%)
Serious AE (SAE)	67	41 (23.03%)	34	22 (17.32%)
Treatment-related SAE	13	10 (5.62%)	7	5 (3.94%)
Treatment-related AE of Thrombocytopenia (Any Grade)	89	33 (18.54%)	103	34 (26.77%)
Treatment-related AE of Grade 3 or 4 Thrombocytopenia	3	3 (1.69%)	4	4 (3.15%)
Treatment-related AE of Psychiatric Disorders (Any Grade)	38	22 (12.36%)	4	3 (2.36%)
Treatment-related AE of Grade 1 or 2 Psychiatric Disorders	25 (Grade 1) 9 (Grade 2)	15 (8.43%) 9 (5.06%)	1 (Grade 1) 3 (Grade 2)	1 (0.79%) 3 (2.36%)
Treatment-related AE of Grade 3 or 4 Psychiatric Disorders	4	3 (1.69%)	0	0 (0%)
Treatment-related AE of ALT elevation (Any Grade)	23	14 (7.87%)	0	0 (0%)
Treatment-related AE of Grade 3 or 4 ALT Elevation	3	2 (1.12%)	0	0 (0%)
Treatment-related AE of AST elevation (Any Grade)	16	10 (5.62%)	0	0 (0%)
Treatment-related AE of Grade 3 or 4 AST Elevation	3	2 (1.12%)	0	0 (0%)
Treatment-related AE of GGT elevation (Any Grade)	55	19 (10.67%)	0	0 (0%)
Treatment-related AE of Grade 3 or 4 GGT Elevation	9	6 (3.37%)	0	0 (0%)

Source: ePD Technical Report #0165 20[redacted] Table 15
Abbreviations: % – percent; AE – adverse event; ALT – alanine aminotransferase; AST – aspartate aminotransferase; BAT – best available treatment; E-R – exposure-response; GGT – gamma glutamyl transferase; N – number of patients; PV – polycythemia vera; SAE –serious adverse event

2.7.2.3.5.3.2　曝露の指標

PK 曝露の指標（C_{max}、C_{min} 及び $AUC_{0\text{-}tau}$）は、ロペグインターフェロン アルファ-2b の投与間隔中に、対象とした特定の AE 分類が最初に発現した時点で算出した。C_{max}、C_{min} 及び $AUC_{0\text{-}tau}$ の算出に用いた方法を 2.7.2.3.5.1.2 に要約する。同一の PV 患者が複数回対象とした AE を発現した場合、別の来院日に AE が発現した可能性があるため、C_{max}、C_{min} 及び $AUC_{0\text{-}tau}$ が異なる可能性がある。対象とした AE を発現しなかった患者では、定常状態における C_{max}、C_{min} 及び $AUC_{0\text{-}tau}$ をその患者に割り当て、E-R 解析に用いた。

2.7.2.3.5.3.3　ロジスティック回帰分析

2.7.2.3.5.1.3 に記載したロジスティック回帰分析では、2.7.2.3.5.3.1 及び 2.7.2.3.5.3.2 に記載した安全性及び曝露の指標を用いた。グラフによる解析の結果、最も適切な基本モデルは線形ロジット関数を用いたロジスティック回帰モデルであることが示唆された。この評価に基づくと、解析に十分な発現割合を示し、統計学的に有意であり、C_{min}、C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}tau}$ のいずれかが増加することにより発現割合が増加した AE 分類は以下のものであった。（1）C_{min} を曝露の指標とした投与に関連した AE である PLT 減少症（グレードは問わない）及び（2）C_{min} を曝露の指標とした投与に関連した AE である GGT 増加（グレードは問わない）。以下の AE 分類については、E-R 関係（ロペグインターフェロン アルファ-2b の曝露が低下するにつれて発現割合が増加する）は認められず、臨床的に意味がないと考えられた：投与に関連した AE、グレード 3 以上の投与に関連

した AE、重篤な AE（SAE）、投与に関連した SAE、投与に関連した精神障害の AE（いずれもグレードは問わない）、投与に関連した ALT 又は AST 増加（グレードは問わない）であった。

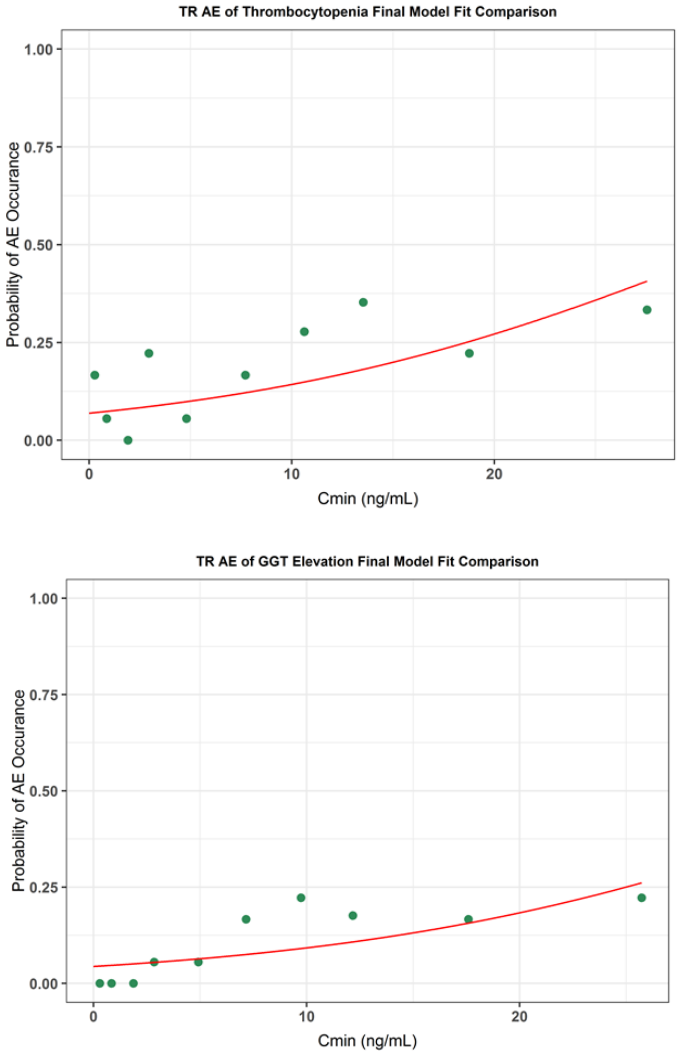
PV 患者における C_{min} を関心がある曝露の指標とし PLT 減少症（グレードは問わない）又は GGT 増加（グレードは問わない）の投与に関連した AE の発現割合に関する線形ロジスティック回帰基本モデルにより、共変量の影響を検討した。その結果、グレードは問わない投与に関連した PLT 減少症のロジスティック回帰最終モデルに組み込まれた統計学的に有意な共変量は、ベースライン時の PLT 数及び JAK2 アレルバーデン（遺伝子変異割合）であった。また、グレードを問わない投与に関連した GGT 増加のロジスティック回帰最終モデルに組み込まれた統計学的に有意な共変量は性別であった。ロジスティック回帰最終モデルのパラメータ推定値と SE を表 2.7.2-35 に示す。ロペグインターフェロン アルファ-2b の C_{min} の四分位における AE 発現の観測確率とロジスティック回帰最終モデルの予測確率を重ね合わせたプロットを図 2.7.2-28 に示す。重ね合わせモデルプロット線には、組み入れた共変量の平均値を用いた。

表 2.7.2-35 PV 患者におけるグレードは問わない PLT 減少症及びグレードは問わない GGT 増加に対する線形ロジスティック回帰最終モデルのパラメータ推定値

TR AE	Logit Model	COV_1	COV_2	θ_1 (SE)	θ_2 (SE)	θ_3 (SE)	θ_4 (SE)
Thrombocytopenia of Any Grade	$AE \sim \theta_1+\theta_2*C_{min}+\theta_3*COV_1+\theta_4*COV_2$	PLT_0	JAK2	-1.83 (0.740)	0.0807 (0.0248)	-0.00354 (0.00120)	0.0248 (0.00861)
GGT Elevation of Any Grade	$AE \sim \theta_1+\theta_2*C_{min}+\theta_3*COV_1$	SEXF	-	-2.44 (0.429)	0.0793 (0.0285)	-1.29 (0.570)	-

Source: ePD Technical Report #0165 20[redacted] Table 17
Abbreviations: θ – coefficient; AE – adverse event; C_{min} – trough concentration; COV – covariate; GGT – gamma glutamyl transferase; JAK2 – Janus kinase 2; PLT_0 – baseline platelet; PV – polycythemia vera; SE – standard error; TR – treatment-related

図 2.7.2-28　C_{min} の分位数における投与に関連した PLT 減少症（グレードは問わない）及び GGT 増加（グレードは問わない）の観測確率と線形ロジスティック回帰モデルの予測確率を重ね合わせたプロット



Source: ePD Technical Report #0165 20[redacted] Figure 25 and Figure 26
Abbreviations: AE – adverse event; C_{min} – trough concentration; GGT – gamma glutamyl transferase; ng/mL – nanogram per milliliter; TR – treatment-related

2.7.2.3.5.4　要約

ロペグインターフェロン アルファ-2b の曝露と有効性及び安全性の評価項目との関係を明らかにするために、網羅的な E-R 解析を実施した。C_{max}、C_{min} 及び $AUC_{0\text{-}tau}$ を曝露の指標とし、CHR、各血液学的パラメータ及び安全性評価項目を反応の指標とした。非線形 Hill 関数と無視できる固定切片値を用いたロジスティック回帰モデルは、$AUC_{0\text{-}tau}$ 及び CHR の反応データに最もよく適合し、有意な共変量効果（年齢、PLT 又は性別）が組み込まれた。CHR の E-R 関係は、$AUC_{0\text{-}tau}$ 値が 200 ng•day/mL を超えると CHR 達成確率が徐々に増加することを示す。この曝露では、シミュレーション PV 患者のほぼ 100%が最大効果の 90%の効果が得られることが示唆された。更に、CHRP と CHRP2 の E-R 関係は、それぞれ CHR と CHR2 の関係と類似しており、後者の 2 つの CHR 指標は、それぞれ前者の 2 つの CHR 指標の信頼できる有効性の代替指標となり得ることが示唆された。個々の間接反応 PK-PD モデルは、PV 患者の HCT 値、PLT 数及び WBC 数の減少に対する

血清中ロペグインターフェロン アルファ-2b 濃度と経時的に変化する HU の 1 日用量（投与中止までの用量減量）の複合効果の特徴を適切に説明した。観測値と推定値の中央値と 10 及び 90 パーセンタイルはほぼ一致した。ロペグインターフェロン アルファ-2b の投与開始 12 週目の時点で、HCT、PLT 及び WBC が目標値を下回ったシミュレーション PV 患者の割合は、HU 未治療患者と比較して、HU 前治療患者の方が多かった。この差は投与開始後 52～104 週目の間に消失したと考えられた。種々の安全性評価項目（分類した AE）のうち、投与に関連した PLT 減少症（グレードは問わない）及び GGT 増加（グレードは問わない）のみが、線形ロジット関数を用いたロジスティック回帰モデルにより C_{min} と有意な正の関係を示し、関心のある有意な共変量効果（PLT、JAK2 アレルバーデン又は性別）が組み込まれた。したがって、慎重な用量漸増法と、ロペグインターフェロン アルファ-2b の毒性の徴候及び症状並びに血液学的反応を注意深く観察することにより、ロペグインターフェロン アルファ-2b の有効性を最大限に高め、毒性を最小限に抑えるべきである。場合によっては、用量の増量又は減量が必要となることもある。

2.7.2.3.6 ロペグインターフェロン アルファ-2b の用法・用量の設定根拠

治療上有益な用法及び用量とは、定常状態における持続的な曝露、持続的な有効性及び許容可能な安全性プロファイルを提供するものである。ロペグインターフェロン アルファ-2b の皮下投与による推奨用法・用量は

- 漸増期：100 μg（他の細胞減少療法を受けている患者では 50 μg）の推奨開始用量で個別に漸増する。血液学的パラメータの安定化（HCT 値 ＜45%、PLT 数＜400×10^9/L、かつ WBC 数＜10×10^9/L）が得られるまで、2 週間ごとに 50 μg ずつ徐々に漸増する（並行して、他の細胞減少療法も適宜減量する）。最大推奨用量は 500 μg を 2 週間ごとに注射する。
- 維持期：血液学的パラメータの安定化が得られた用量は、2 週間の投与間隔で 1.5 年間以上維持すること。その後は、患者の状態に応じて用量を調節したり、投与間隔を 4 週間ごとに延長したりすることができる。

ロペグインターフェロン アルファ-2b のこの用法及び用量は、非臨床試験及び臨床試験から得られたデータを総合的に判断して決定した。非臨床試験には、健康被験者又は PV 患者に種々の用量で投与したときの PK、PD、PGx、免疫原性、有効性及び安全性を検討した前期第 I 相試験（A09-102-P1101 試験）及び第 I/II 相試験（PEGINVERA 試験）のデータが含まれる。その後、PV 患者を対象に、ロペグインターフェロン アルファ-2b と HU を比較した第 III 相試験（PROUD-PV 試験）を実施した。この第 III 相試験は、PV 患者を対象にロペグインターフェロン アルファ-2b と BAT を比較した第 IIIb 相試験（CONTINUATION-PV 試験）として継続された。これらのデータについては、以下の項に要約する。

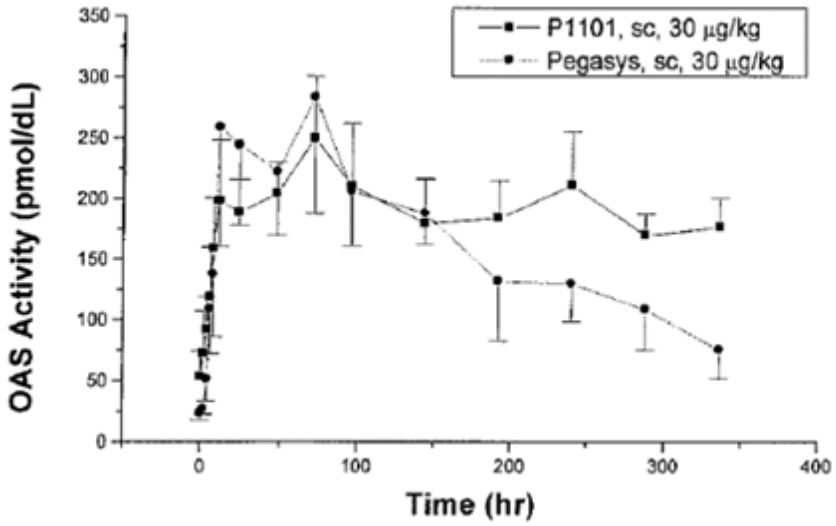
2.7.2.3.6.1 *in vivo* における非臨床薬力学データ

インターフェロン又はペグインターフェロンは、1980 年代後半から PV の治療に適応外使用されており、いくつかのペグインターフェロンは既に市販されており、C 型慢性肝炎、黒色腫又は多発性硬化症の治療薬として承認されている（2.7.2.3.1.1 及び 2.7.2.3.1.2 参照）。したがって、ペグインターフェロンについては、包括的な非臨床及び臨床データが得られている。

動物疾患モデルを用いたロペグインターフェロン アルファ-2b の PoC（Proof of Concept）試験は、公表論文に記載されている広範なエビデンスに付加的な価値をもたらさないと考えられた。そのため、ロペグインターフェロン アルファ-2b の PD 試験では、その PD 活性及び市販のペグ

インターフェロン アルファ-2a である PEGASYS®との比較に焦点を当てた。また、カニクイザルをモデル動物として、ロペグインターフェロン アルファ-2b と PEGASYS®の PK を比較した（44104-08-242 試験：4.2.2.2.1）。ロペグインターフェロン アルファ-2b 又は PEGASYS®を皮下投与したところ、インターフェロンに応答して誘導される酵素である OAS の最大血清活性は同程度であり、抗ウイルス防御作用に影響を及ぼした。ロペグインターフェロン アルファ-2b は最大 14 日間持続するプラトーを伴う持続的な反応を誘発したが、PEGASYS®を皮下投与すると投与後 6 日目には血清 OAS 活性が徐々に低下した（図 2.7.2-29）。この所見は、ロペグインターフェロン アルファ-2b と PEGASYS®の活性部分（インターフェロン アルファ-2b とインターフェロン アルファ-2a）の PD 作用の違いによるものと考えられた。両薬剤の PK プロファイルは類似しており、C_{max}、$t_{1/2}$ 又は全身曝露に 20%未満の差が認められたことから、PD 反応の動態の違いに寄与する可能性は低いと考えられた。最大 OAS 活性は、ロペグインターフェロン アルファ-2b を投与したサルでは、165 時間の t_{max} で認められた。一方、ロペグインターフェロン アルファ-2b の PK の C_{max} は 33 時間の t_{max} に認められた。PD 作用から、ロペグインターフェロン アルファ-2b を 2 週間ごとに 1 回投与することが可能であると考えられる。

図 2.7.2-29 ロペグインターフェロン アルファ-2b 及び PEGASYS®による OAS 活性の誘導



Source: Module 2.6.2 Pharmacology Written Summary Figure 2.6-3
NOTE: The SC dose of ropeginterferon alfa-2b and PRGASYS® was 30 µg/kg. OAS activity was determined in serum.
Abbreviations: µg/kg – microgram per kilogram; OAS – 2', 5'-oligoadenylate synthase; P1101 – ropeginterferon alfa-2b; pmol/dL – picomole per deciliter

血液学的パラメータに対するロペグインターフェロン アルファ-2b の影響については、サルを用いた毒性試験（44103-08-300 試験、7975-101 試験、7975-102 試験及び 7975-107 試験）でも検討された。これらの試験では、0.675～6.75 mg/kg の皮下用量でロペグインターフェロン アルファ-2b を投与したとき、HCT、PLT 及び WBC はわずかではあるが徐々に減少した。これらの所見は、血液採取の結果である可能性はあるが、減少の程度は、投与前及び同時に投与した対照群の値と比較して、高用量でわずかに大きかった。これらの動物は、試験開始前の臨床評価では健康であった。これらの知見は、PV 患者で見られるような異常に上昇した血液学的パラメータが存在する場合に、ロペグインターフェロン アルファ-2b は良好な PD 作用を示す可能性があることを示唆

する。

ヒト初回投与試験である A09-102-P1101 試験では、開始用量を含むロペグインターフェロン アルファ-2b の用量は、毒性試験データに基づいて設定した。用量設定の際は、FDA ガイダンス Estimating the Maximum Safe Starting Dose in Initial Clinical Trials for Therapeutics in Adult Healthy Volunteers[FDA, 2005]に基づく最大推奨開始用量（MRSD）を考慮した。

サルの 2 週間反復投与毒性試験におけるロペグインターフェロン アルファ-2b の無毒性量（NOAEL）は 0.675 mg/kg であった（7975-102 試験及び 7975-107 試験）。サルにおける NOAEL は、ヒト等価用量（HED）として 0.22 mg/kg（又は 220 µg/kg）に相当する。安全係数を 10 とすると[FDA, 2005]、HED の 10 分の 1、すなわち 22 µg/kg が容認できる初回用量となるが、更に 55 倍の安全域を確保するために、開始用量として 0.4 µg/kg（体重を 60 kg とすると、総用量は 24 µg）を設定した。本試験で設定した最大用量は 4.5 µg/kg（体重を 60 kg とすると、総用量は 270 µg）であり、これは PEGASYS® [Hoffman-La Roche, 2017 年 10 月改訂]で検討された最大用量と同じである。PEGASYS®の安全性プロファイルは十分に確立しているため、本試験の対照群として使用した。

2.7.2.3.6.2 臨床薬理、有効性及び安全性の要約

健康被験者を対象にロペグインターフェロン アルファ-2b を 24～270 µg の範囲で単回皮下投与した第 I 相試験では、PV 患者に安全に皮下投与できる開始用量が確認された。また、非臨床試験及び臨床 PD 試験では、14 日間にわたる持続的な PD 活性が示され、ロペグインターフェロン アルファ-2b の半減期が長いことから、PV 患者では 2 週間ごとに 1 回の投与が可能であることが示唆された。PV 患者を対象とした第 I/II 相試験の第 I 相パートでは、270 µg を超える用量（範囲：50～540 µg）が検討され、ロペグインターフェロン アルファ-2b の MTD は 540 µg の 2 週間ごとに 1 回投与とした。第 I/II 相試験の第 II 相パートでは、HU で未治療及び HU で治療中の PV 患者が組み入れられ、ロペグインターフェロン アルファ-2b を 2 週間ごとに 1 回投与した。本試験は、12 週間の漸増期とその後の維持期から構成された。HU で未治療の患者又は HU で治療中の患者の開始用量は、それぞれ 100 又は 50 µg であった。用量漸増期では、患者の応答及び忍容性に応じて、12 週目の終了時までに個々の MTD（最大 540 µg）までロペグインターフェロン アルファ-2b の用量を漸増投与し、維持期ではその用量を継続した。同時に、HU で治療中の患者では、HU の用量を段階的に減量し、12 週目終了時点では完全に中止した。第 I/II 相試験の第 II 相パートで得られた有効性及び安全性の結果は、第 III 相試験を開始するための根拠となった。また、半減期が 6～10 日と長いことから、2 週間ごとに 1 回のロペグインターフェロン アルファ-2b 投与が可能であることが更に裏付けられた。第 III 相試験のデザインは、HU を対照群としたこと、用量漸増期の最大用量を 500 µg としたこと以外は、第 I/II 相試験と同様であった。第 III 相試験の主要目的は、有効性の主要評価項目である疾患奏効率（複合評価項目は CHR 及び脾臓サイズの正常化）を用いて、HU に対してロペグインターフェロン アルファ-2b が非劣性を示すことを確認することであった。本試験では、有効性の主要複合評価項目において、HU に対するロペグインターフェロン アルファ-2b の非劣性は示されなかったものの、CHR についてはロペグインターフェロン アルファ-2b の非劣性が示された。ロペグインターフェロン アルファ-2b の忍容性は良好で安全であり、HU と比較して良好な安全性プロファイルを示した。全体として、本試験の結果からロペグインターフェロン アルファ-2b が PV 患者における有用な治療選択肢となることが確認された。第 IIIb 相試験における 36 ヵ月投与データを縦断的に解析した結果、ロペグ

インターフェロン アルファ-2b の有効性及び安全性を支持する追加データが得られた。有効性パラメータ（2.7.3）及び安全性（2.7.4）において、PPK 解析及び E-R 解析のいずれにおいても統計学的に有意かつ臨床的に意味のある改善が認められたことから、ロペグインターフェロン アルファ-2b の投与は安全かつ有効であり、現在、有効な治療選択肢が限られている PV 患者の治療において臨床的ベネフィットをもたらすと考えられた。

詳細については、2.7.3.4「推奨用法・用量に関する臨床情報の解析」を参照されたい。

2.7.2.3.6.3 PPK 解析及び E-R 解析

PPK 解析の結果、体重はロペグインターフェロン アルファ-2b の CL/F、V_c/F 及び k_a に影響を及ぼす有意な共変量ではなかった。PV 患者におけるロペグインターフェロン アルファ-2b の体重に依存しない固定用量を支持するものであった（2.7.2.3.4.1.5）。

E-R 解析の結果、推奨用量の投与で得られる曝露量の範囲で、CHR の達成確率はロペグインターフェロン アルファ-2b の $AUC_{0\text{-}tau}$ と有意に関連していた（2.7.2.3.5.1.1）。しかし、より高い曝露量では E-R 関係は徐々に増加した（図 2.7.2-22）。E-R 解析に基づくと、統計学的に有意であり、かつロペグインターフェロン アルファ-2b の C_{min} に応じて発現割合が増加した AE 分類は、投与に関連した PLT 減少症（グレードは問わない）及び投与に関連した GGT 増加（グレードは問わない）のみであった。臨床的に意味がないと考えられたその他の AE 分類は、投与に関連した AE、グレード 3 以上の投与に関連した AE、SAE、投与に関連した SAE、投与に関連した精神障害の AE（グレードは問わない）、投与に関連した ALT 又は AST 増加（いずれもグレードは問わない）であった（2.7.2.3.5.3.3）。

E-R 解析及び PPK 解析、非臨床及び臨床データ、並びに PROUD-PV 試験及び CONTINUATION-PV 試験における良好なベネフィット-リスクプロファイルは、いずれもロペグインターフェロン アルファ-2b の推奨用量投与の臨床的ベネフィットを支持するものと考えられた。

2.7.2.3.7 PK、PD 又は免疫原性のデータの不整合

臨床試験で得られた血清検体中のロペグインターフェロン アルファ-2b 濃度の定量に用いた酵素結合免疫吸着測定（ELISA）/電気化学発光（ECL）法では、抗ヒトインターフェロンアルファ-2a 捕捉抗体を用いた（2.7.1.1.4）。この抗体は、活性部位と考えられる完全なままのロペグインターフェロン アルファ-2b 及びインターフェロン アルファ-2b を捕捉した。しかし、インターフェロン アルファ-2b の半減期は 4 時間[Glue P, 2000]、ロペグインターフェロン アルファ-2b の半減期は 6～10 日であるという違いから、インターフェロン アルファ-2b はロペグインターフェロン アルファ-2b と比較して速やかに消失し、ロペグインターフェロン アルファ-2b の血清中濃度に及ぼす影響はごくわずかであると考えられる。

第 I 相 A09-102-P1101 試験では、WinNonlin を用いたノンコンパートメント解析法により PK 解析を行った（A09-102-P1101 CSR Section 11.2）。第 I/II 相 PEGINVERA 試験では、PK の解析法は明記されていなかった（PEGINVERA CSR Section 11.4.7）。しかし、PK パラメータの算出に関する記述から、ノンコンパートメント解析法を用いたと考えられた。

PEGINVERA 試験の第 II 相パートにおける AUC_{last} の単位が誤って pg•h/mL となっていた。正しくは pg•day/mL である。

第 I 相 A09-102-P1101 試験の血清検体について、バリデートされた ELISA 法（方法 MB98 A2［2.7.1.1.4.2.1］）を用いて、免疫原性を検討した。検体は、ロペグインターフェロン アルファ-

2b 及びプロリンインターフェロン α-2b（PEG 分子を含まないロペグインターフェロン アルファ-2b）に対する抗体を分析した。ただし、抗ロペグインターフェロン アルファ-2b 抗体の陽性例は、抗プロリンインターフェロンアルファ-2b 抗体に対しても陽性であったことから、プロリンインターフェロンアルファ-2b に対する抗体は検出されなかった（方法 MB98A2）。更に、抗ロペグインターフェロン アルファ-2b 抗体陽性の検体については、抗 PEG 抗体も検討した。しかし、抗 PEG 抗体の測定法に関するバリデーションデータはなかった。したがって、抗 PEG 抗体に関するデータは本要約に含めなかった。方法 MB98A2 の付録に抗体価が記載されているが、実測値は明らかにされておらず、報告されていない。最後に、評価可能な ADA データを有する PV 患者 146 例のうち、免疫原性反応が陽性と確認されたのは 2 例（1.4%）のみであったため、PPK 解析及び E-R 解析による PK、有効性及び安全性に対する免疫原性の影響は検討しなかった。また、中和抗体（NAb）陽性例はいなかった。

PV 患者の ECG の中央判定が行われなかったことが、ECG パラメータで観察されたばらつきの一因と考えられた。この変動は、ロペグインターフェロン アルファ-2b 投与群と対照（HU 又は BAT）投与群の間でほぼ同程度であった。更に、PEGINVERA 試験では QT の補正方法が記載されておらず、データは QTc と表示されていた。

以上の情報から、これらの不整合が本申請書に含まれるデータ及び評価の全体的な結論に影響を与える可能性は低いと考える。

2.7.2.4 その他の評価

2.7.2.4.1 ロペグインターフェロン アルファ-2b の ECG パラメータに対する影響

ECG 評価は、第 I 相 A09-102-P1101 試験、第 I/II 相 PEGINVERA 試験、第 III 相 PROUD-PV 試験及び PEN-PV 試験、第 IIIb 相 CONTINUATION-PV 試験で実施された。第 I 相試験は健康被験者を対象としたが、他の 4 試験は PV 患者を対象とした。第 I 相試験を除き、PV 患者を対象とした試験はほとんどが外来患者を対象とした多施設共同試験であった。なお、PROUD-PV 試験に参加した患者には、PEN-PV 試験及び CONTINUATION-PV 試験への参加を継続する選択肢が与えられており、その結果、ECG データは PROUD/CONTINUATION/PEN 併合と表示されている。PV 患者を対象とした試験では、ECG 間隔及び心拍数のカテゴリカル解析を実施した。データ解析を目的とした ECG の中央判定は実施されなかった。したがって、実施医療機関での評価のため、ECG データには施設間変動が予想され、データの解釈には注意が必要である。完備性を担保するために、健康被験者を対象とした第 I 相試験についても ECG の結果を要約した。

2.7.2.4.1.1 第 III/IIIb 相試験 PROUD/CONTINUATION/PEN の併合解析

PV 患者を対象とした第 III 相 PROUD-PV 試験では、スクリーニング時、12 週目、6、9 及び 12 ヵ月目（投与終了時）に ECG を測定した。対照群として HU を用いた。

PV 患者を対象とした第 III 相 PEN-PV 試験では、PROUD-PV 試験の投与終了時から、又は CONTINUATION-PV 試験では最終評価来院時から 28 日以内に ECG を測定した。それ以外の場合は、CONTINUATION-PV 試験で実施されなかった評価を PEN-PV 試験及び 12 週目に実施する必要があった。対照群として BAT を用いた。

PV 患者を対象とした第 IIIb 相 CONTINUATION-PV 試験では、スクリーニング時、6 ヵ月ごと及び投与終了時に ECG を測定した。対照群として BAT を用いた。

ECG の結果を表 2.7.2-36 に示す。Fridericia 法により補正した QTc 間隔（QTcF）、PR 間隔、QRS 間隔及び心拍数について投与群間でバランスが取れていた。両投与群の大多数の患者で、投与後の QTcF 間隔の最大値が 480 msec 以下、PR 間隔が 220 msec 以下、QRS 間隔が 120 msec 以下であった。心拍数は、両群とも大多数の患者で 90 bpm 以下であった。

ロペグインターフェロン アルファ-2b 投与群では、患者 6 例で QTcF 間隔が 480 msec を超え（範囲：485～501 msec）、BAT 投与群では患者 2 例で QTcF 間隔が 480 msec を超えた（484 及び 550 msec）。ロペグインターフェロン アルファ-2b 投与群の 18 例及び BAT 投与群の 16 例では、QTcF 間隔の最大値のベースラインからの変化量が 60 msec を超えており、それぞれ 61～168 msec 及び 61～190 msec の範囲であった。

ロペグインターフェロン アルファ-2b 投与群及び BAT 投与群のそれぞれ 11 例で、PR 間隔が 220 msec を超えていた（範囲：224～280 msec、221～670 msec）。ロペグインターフェロン アルファ-2b 投与群の 23 例で QRS 間隔が 120 msec を超えた（範囲：122～240 msec）のに対し、BAT 投与群では患者 10 例で QRS 間隔が 120 msec を超えた（範囲：121～302 msec）。また、心拍数が 90 bpm を超えたのは、ロペグインターフェロン アルファ-2b 投与群で 31 例（範囲:91～140 bpm）、BAT 投与群では 28 例（範囲：91～177 bpm）であった。

前述のように、これらの試験では ECG データの中央判定が行われておらず、これがデータのばらつきの一因となった可能性がある。それにもかかわらず、ECG 間隔と心拍数の投与後の最大値とベースラインからの変化量は、投与群間で総じて同程度であった。

表 2.7.2-36 ECG のカテゴリカル解析（PROUD/CONTINUATION/PEN 試験併合：安全性解析対象集団）の要約

ECG Parameter	Category	Ropeginterferon Alfa-2b n (%)	BAT n (%)
QTcF Interval (msec)	**Max Post Baseline**	**N=125**	**N=122**
	≤450	107 (85.6%)	97 (79.5%)
	>450 to ≤480	12 (9.6%)	23 (18.9%)
	>480	6 (4.8%)	2 (1.6%)
	Change from Baseline of Max Post Baseline	**N=125**	**N=121**
	≤30	78 (62.4%)	81 (66.9%)
	>30 to ≤60	29 (23.2%)	24 (19.8%)
	>60	18 (14.4%)	16 (13.2%)
PR Interval (msec)	**Max Post Baseline**	**N=124**	**N=120**
	≤200	102 (82.3%)	98 (81.7%)
	>200 to ≤220	11 (8.9%)	11 (9.2%)
	>220	11 (8.9%)	11 (9.2%)
	Change from Baseline of Max Post Baseline	**N=123**	**N=119**
	<25	79 (64.2%)	81 (68.1%)
	≥25	44 (35.8%)	38 (31.9%)
QRS Interval (msec)	**Max Post Baseline**	**N=125**	**N=122**
	≤100	69 (55.2%)	70 (57.4%)
	>100 to ≤120	33 (26.4%)	42 (34.4%)
	>120	23 (18.4%)	10 (8.2%)
	Change from Baseline of Max Post Baseline	**N=125**	**N=121**
	<25	102 (81.6%)	106 (87.6%)
	≥25	23 (18.4%)	15 (12.4%)
Heart Rate (bpm)	**Max Post Baseline**	**N=125**	**N=123**
	≤50	0	1 (0.8%)
	>50 to ≤90	94 (75.2%)	94 (76.4%)
	>90	31 (24.8%)	28 (22.8%)
	Change from Baseline of Max Post Baseline	**N=125**	**N=122**
	<25	109 (87.2%)	110 (90.2%)
	≥25	16 (12.8%)	12 (9.8%)

Source: Program Location: [redacted]
Output Location: [redacted]
Program Location: [redacted]
Output Location: [redacted]
NOTE: BAT in PROUD-PV was HU
Abbreviations: BAT – best available treatment; bpm – beats per minute; ECG – electrocardiogram; HU – hydroxyurea; Max – maximum; msec – millisecond; n – number of patients; N – total number of patients; QTcF – corrected QT interval using Fridericia's formula

2.7.2.4.1.2 第 I/II 相 PEGINVERA 試験

PV 患者を対象とした第 I/II 相 PEGINVERA 試験では、スクリーニング時及び投与終了時に ECG を測定した。

ECG の結果を表 2.7.2-37 に示す。大多数の患者では、投与後の QTc 間隔の最大値が 480 msec 以下、PR 間隔が 220 msec 以下、QRS 間隔が 120 msec 以下であった。心拍数も大半の患者で 90 bpm 以下であった。PR 間隔は 240 msec が 1 例、心拍数は 94 及び 96 bpm が各 1 例であった。投与後の QTc 間隔の最大値のベースラインからの変化量が 60 msec を超えた被験者はいなかった。QT 間隔は補正されているものの、その補正式は報告されていない。

表 2.7.2-37　ECG のカテゴリカル解析（PEGINVERA 試験：安全性解析対象集団）の要約

ECG Parameter	Category	Ropeginterferon Alfa-2b n (%)
QTc Interval (msec)	**Max Post Baseline**	N=32
	≤450	30 (93.8%))
	>450 to≤480	2 (6.3%)
	>480	0
	Change from Baseline of Max Post Baseline	N=32
	≤30	27 (84.4%)
	>30 to≤60	5 (15.6%)
	>60	0
PR Interval (msec)	**Max Post Baseline**	**N=17**
	≤200	16 (94.1%)
	>200 to≤220	0
	>220	1 (5.9%)
	Change from Baseline of Max Post Baseline	**N=17**
	<25	15 (88.2%)
	≥25	2 (11.8%)
QRS Interval (msec)	**Max Post Baseline**	**N=33**
	≤100	26 (78.8%)
	>100 to≤120	7 (21.2%)
	>120	0
	Change from Baseline of Max Post Baseline	**N=33**
	<25	33 (100.0%)
	≥25	0
Heart Rate (bpm)	**Max Post Baseline**	**N=33**
	≤50	0
	>50 to≤90	31 (93.9%)
	>90	2 (6.1%)
	Change from Baseline of Max Post Baseline	**N=33**
	<25	32 (97.0%)
	≥25	1 (3.0%)

Source: Program Location: [redacted]
Output Location: [redacted]
Program Location: [redacted]
Output Location: [redacted]
NOTE: Correction formula for QT was not reported.
Abbreviations: bpm – beats per minute; ECG – electrocardiogram; Max – maximum; msec – millisecond; n – number of patients; N – total number of patients; QTcF – corrected QT interval using Fridericia's formula

2.7.2.4.1.3　PV 患者を対象とした臨床試験で報告された ECG 由来異常

PEGINVRA 試験では、臨床的に意味のある ECG 由来の異常として、投与終了時に心房細動が 1 例に認められた（PEGINVERA CSR Section 12.5.2）。

CONTINUATION-PV 試験の 36 ヵ月時点の CSR では、ほとんどの ECG 異常は臨床的に重要でないと判断された（CONTINUATION-PV 36 Month CSR Section 12.5.1.2）。PR 間隔（24 ヵ月目にロペグインターフェロン アルファ-2b 投与群で 1 例、6 及び 33 ヵ月目に対照群で各 1 例）、QRS 間隔（30 ヵ月目にロペグインターフェロン アルファ-2b 投与群で 1 例）、Bazett's 補正 QT 間隔（30 ヵ月目にロペグインターフェロン アルファ-2b 投与群で 1 例、PROUD-PV 試験の追跡調査時、42 ヵ月目及び CONTINUATION-PV 試験の投与終了時に対照群で各 1 例）、Fridericia 補正 QT 間隔（30 ヵ月目にロペグインターフェロン アルファ-2b 投与群で 1 例、PROUD-PV 試験の追跡調査時、42 ヵ月目及び CONTINUATION-PV 試験の投与終了時に対照群で各 1 例）について臨床的に重要な異常が認められた。

2.7.2.4.1.4　第 II 相 A19-201 試験

日本人 PV 患者を対象とした第 II 相 A19-201 試験では、スクリーニング時、Week 0、2、4、12、24、28、36 及び 52 の治験薬投与前（0 時間）及び早期脱落時と安全性追跡調査時に標準的な 12

誘導 ECG を測定した。Week 0 及び 28 には、治験薬投与後 96（± 24）時間目に追加の ECG 評価を行った。その結果、認められた ECG 異常測定値のほとんどは臨床的に重要ではなかった。臨床的に重要な ECG 異常所見は、投与 1 日目（投与 96 時間後）、Week 28、36 及び 52 で計 4 例に認められた。このうち、2 例では治験薬に関連した AE（ECG QT 延長、心室壁運動低下）が認められ、別の 1 例では心疾患の既往歴により、治験薬との関連しない TEAE（上室性期外収縮）が発現した（A19-201 CSR Section 12.5.6）。

2.7.2.4.1.5 第 I 相 A09-102-P1101 試験

健康被験者を対象とした第 I 相試験では、投与前、投与後約 24 時間、48 時間及び投与 15 日目に仰臥位で 12 誘導 ECG を測定した。記録された ECG 異常は、いずれも臨床的に重要ではないと考えられた。また、投与終了時の評価においても、臨床的に意味のある変動は認められなかった（A09-102-P1101 CSR Section 12.5.5）。

2.7.2.4.1.6 第 I 相 A17-102 試験

日本人及び白人健康被験者を対象とした第 I 相 A17-102 試験では、12 誘導 ECG は、スクリーニング、Day 1 の投与前、投与後 6.0、24.0（Day 2）、48.0（Day 3）、96.0（Day 5）時間、Day 7、Day 15 及び Day 35 に仰臥位で測定した。いずれの ECG パラメータにおいても投与群間の差は認められなかったが、300 µg を投与された被験者では、臨床的に重要ではない ECG 異常が多く認められた。いずれの ECG パラメータとも、平均 CFB に民族間で重要な違いは認められなかった（A17-102 CSR Section 12.5.3）。

2.7.2.4.1.7 第 I 相 A17-101 試験

中国人健康被験者を対象とした第 I 相 A17-101 試験では、12 誘導 ECG は、スクリーニング期間、ベースライン時（Day -1）、投与 24、48、72 時間後及び Day 15 に、仰臥位で測定した。臨床的に問題となる異常が認められ、AE として報告された 8 例を除き、その他の ECG パラメータには臨床的に問題となる異常は認められなかった（A17-102 CSR Section 17.9.6）。

2.7.2.4.2 ロペグインターフェロン アルファ-2b の免疫原性

ペグ化された治療用タンパク質には、免疫原性があることが知られている[Garay RP and Labaune JP, 2011]。タンパク質のペグ化は、治療用タンパク質の免疫原性応答を低下させるようであるが[Harris JM, 2001]、ロペグインターフェロン アルファ-2b は、ヒトにおいて免疫原性を示す可能性がある。ADA の産生は、PK、PD、安全性及び／又は有効性に影響を及ぼす。ロペグインターフェロン アルファ-2b の免疫原性を評価するために、すべての臨床試験において、投与前及び投与後の検体を採取した。

ロペグインターフェロン アルファ-2b に対する ADA の検出のための分析手法は、FDA ガイダンス Immunogenicity Assessment for Therapeutic Protein Products[FDA, 2014]及び FDA ガイダンス Immunogenicity Testing of Therapeutic Protein Products - Developing and Validating Assays for Anti-Drug Antibody Detection[FDA, 2019]に従った。アッセイデザイン及び手順の概念は、臨床試験全体で類似していた。アッセイフォーマット、分析手順及び分析感度の詳細は、2.7.1.1.4.2 に記載している。

免疫原性検体は、3 段階のアプローチ（スクリーニング、確認試験、抗体価分析）で ADA を分析した。ヒトにおけるロペグインターフェロン アルファ-2b の免疫原性を評価するために、血清

検体を採取し、ELISA 法により ADA を測定した。また、添加したロペグインターフェロン アルファ-2b の存在下で ADA 陽性検体を確認した。確認試験で陽性となった検体は、細胞変性効果阻害アッセイ法により NAb を確認した。

ロペグインターフェロン アルファ-2b の試験別の免疫原性を表 2.7.2-38 に要約する。第 I 相試験（A09-102-P1101 試験）の健康被験者 36 例、第 I/II 相試験（PEGINVERA 試験）の PV 患者 51 例、第 III 相試験（PROUD-PV 試験）の PV 患者 126 例について、ベースライン及び投与後の ADA データが評価可能であった。なお、第 III 相試験の患者は、第 III 相試験（PEN-PV 試験）及び第 IIIb 相長期継続投与試験（CONTINUATION-PV 試験）への参加が可能であったことから、保守的に、ベースライン及び投与後の評価可能な ADA データを有する PV 患者は 95 例のみとした。

海外第 I 相試験（A09-102-P1101 試験）に参加した健康被験者 36 例のうち、5 例（13.9%）がロペグインターフェロン アルファ-2b 投与前のベースラインで ADA 陽性であった。その他の被験者はすべてベースライン時に ADA 陰性であった。スクリーニングアッセイで、11 例（30.6%）が試験中に投与に起因して ADA 陽性となった。確認試験で 2 例（5.6%）が ADA 陽性となったが、NAb 陽性例は認められなかった。健康被験者の大部分は ADA 陰性であった（34/36 例［94.4%］）。PV 患者 146 例のうち、ロペグインターフェロン アルファ-2b の投与前のベースラインで 19 例（13.0%）が ADA 陽性であった。それ以外の被験者はベースラインで ADA 陰性であった。11 例（7.5%）は、スクリーニングアッセイで試験中に投与に起因して ADA 陽性となった。2 例（1.4%）は確認試験で ADA 陽性となったが、NAb 陽性例はいなかった。PV 患者の大部分は ADA 陰性であった（144/146 例［98.6%］）。

PEGINVERA 試験の 1 例（ID [redacted]）は、ADA 陽性（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日及び 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）であり、本試験の第 I 相パートに組み入れられ（Day 1：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、投与終了日（*投与後134日 ）で中止された。中止理由は、同意の撤回であった。この患者は、300 µg の開始用量で投与を受け、試験期間中に実施された 2 回の評価（10 週目及び投与終了時）で部分奏功が認められた。出血のリスク（患者は経口抗凝固剤を服用中）を考慮して、用量を 150 µg に減量した。本患者では、疾患及び投与に関連した合併症（深部静脈血栓症及び PLT 低値）が発現した（PEGINVERA CSR）。

CONTINUATION-PV 試験の別の ADA 陽性例（ID [redacted]）は、HU から切り替えてロペグインターフェロン アルファ-2b 50 µg で投与を開始し（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、*投与後176日 まで試験を継続した。16 週目に 500 µg の投与を達成し、18 ヵ月目まで維持した。その後、ロペグインターフェロン アルファ-2b の用量を 450 及び 400 µg に減量した。

*情報公開時に置き換えた

表 2.7.2-38　海外におけるロペグインターフェロン アルファ-2b の臨床試験における ADA 及び NAb の要約

ADA Observation	Healthy Subjects	PV Patients				
	Phase 1 A09-102-P1101 N (%)	Phase 1/2 PEGINVERA N (%)	Phase 3 PROUD-PV N (%)	Phase 3 PEN-PV N (%)	Phase 3b CONTINUATION-PV N (%)	TOTAL N (%)
Evaluable Subjects	36	51	126	35	95	146
Baseline ADA Positive	5 (13.9%)	2 (3.9%)	5 (4.0%)	NA	17 (17.9%)	19 (13.0%)
Post Baseline						
ADA Positive in Screening Assay	11 (30.6%)	4 (7.8%)	20 (15.9%)	2 (5.7%)	7 (7.4%)	11 (7.5%)
ADA Positive in Confirmatory Assay	2 (5.6%)	1 (2.0%)	0	0	1 (1.1%)	2 (1.4%)
ADA Negative inConfirmatory Assay	34 (94.4%)	50 (98.0%)	126 (100%)	35 (100%)	94 (98.9%)	144 (98.6%)
NAb Positive	0	0	0	0	0	0

Source: Integrated Long-term Assessment Report (Section 12.4.12).
NOTE: TOTAL PV Patients is the sum of Phase 1/2 and Phase 3b studies. Values calculated manually.
Abbreviations: % – percent; ADA – anti-drug antibodies; N – number of subjects; NAb – neutralizing antibodies; PV – polycythemia vera

日本人 PV 患者を対象とした第 II 相試験（A19-201 試験）では、抗ロペグインターフェロン アルファ-2b 抗体（ADA）の免疫原性評価を、初回投与前（Week 0）、初回ロペグインターフェロン アルファ-2b 投与後 7 日（168［±24］時間）、Week 4、12、24 及び 36、投与終了時（Week 52）及び試験終了時／追跡調査来院時（投与終了来院時の最終ロペグインターフェロン アルファ-2b 投与後 28 日目）に実施した。患者 29 例のうち 3 例（10.3%）は、ロペグインターフェロン アルファ-2b の初回投与後 4 週目（Day 29）のみで ADA 陽性を示した。投与終了来院時には、全例とも ADA 陰性であった（A19-201 CSR Listing 16.2.8.7）。

第 I 相 A17-102 試験の健康被験者 36 例（日本人 18 例及び白人 18 例）のうち、いずれの民族においても、ベースライン時に ADA 陽性と判定された被験者はいなかった。すべての用量群で、15 日目までに日本人被験者 3 例と白人被験者 2 例が ADA 陽性を示した。投与終了来院までに、日本人被験者 18 例中 4 例（22.2%）、白人被験者 18 例中 2 例（11.1%）が ADA 陽性であった（A17-102 CSR Section 12.4.7）。

第 I 相 A17-101 試験でロペグインターフェロン アルファ-2b が投与された中国人健康被験者 30 例のうち、投与 336 及び 672 時間後の時点で、180 μg が投与された 1 例が ADA 陽性であったが、残りの全被験者は ADA 陰性であった（A17-101 CSR Section 17.9.7）。

2.7.2.5 結論

以上の結果を要約すると、非臨床試験、第 I 相、第 I/II 相及び第 III 相試験におけるロペグインターフェロン アルファ-2b の臨床開発に基づく経験から、ロペグインターフェロン アルファ-2b の臨床薬理の詳細な特徴が明らかになった。ロペグインターフェロン アルファ-2b の臨床薬理に関する結論を以下に示す。

2.7.2.5.1 PK

- ロペグインターフェロン アルファ-2b の PK は用量依存性において非線形であった。日本人健康被験者にロペグインターフェロン アルファ-2b を単回皮下投与したとき、100～300 µg の用量範囲で、CL/F は 64.74 mL/h から 39.17 mL/h に低下し、AUC は用量比を上回る増加を示した。
- 健康被験者に 24～270 µg を単回皮下投与したときの t_{max} の中央値は 3～4 日、$t_{1/2}$ の平均値は約 3～5 日であった。PV 患者に 50～540 µg を 2 週間ごとに反復皮下投与したときの t_{max} の中央値は 3～6 日、$t_{1/2}$ の平均値は約 6～10 日であった。
- 日本人健康被験者に 100～300 µg を単回皮下投与したときの t_{max} の中央値は約 5 日、$t_{1/2}$ の平均値は約 3 日であった。100～300 µg の用量範囲で C_{max} 及び AUC は用量比を上回る増加を示した。白人健康被験者に 100～300 µg を単回皮下投与したときの t_{max} の中央値は約 4～5 日、$t_{1/2}$ の平均値は約 2～5 日であった。100～300 µg の用量範囲で CL/F は 84.98 mL/h から 33.51 mL/h に低下した。PK パラメータの CV 値は、日本人被験者と比較して白人被験者で大きかった。
- 日本人 PV 患者において、50～500 µg を 2 週間に 1 回反復皮下投与したとき、t_{max} の中央値は約 4～7 日、$t_{1/2}$ の平均値は約 3～17 日であった。
- 中国人健康被験者に 90、180 及び 270 µg を単回皮下投与したとき、血中薬物濃度は投与後約 4～6 日でピーク濃度に到達し、$t_{1/2}$ は約 3～5 日であった。曝露パラメータ（C_{max}、AUC_{last} 及び $AUC_{0-\infty}$）は用量の増加に伴って増加したが、線形動態の特徴は明らかではなく、用量比例的な増加は認められなかった。体内からの消失は遅く、用量の増加に伴い緩徐となった。
- ロペグインターフェロン アルファ-2b は、2 週間ごとに 1 回反復漸増投与したとき、12 週目から 26 週目に定常状態に到達した。
- 欧米で実施された試験を統合した PPK 解析、及び日本人と白人の PK を直接比較した第 I 相試験、日本で実施された PV 患者による第 II 相試験、中国および欧米で実施された第 I 相試験、欧米で実施された試験を統合した最新の PPK 解析において、ロペグインターフェロン アルファ-2b の皮下投与後の薬物動態（PK）は、皮下投与部位から吸収ラグタイムと 1 次吸収速度定数を伴う薬物吸収プロセスと、中央コンパートメントからの 1 次消失及び標的介在性かつ時間依存性の消失が並立する薬物消失プロセスを含む、標的介在性の消失（TMDD）モデルによって適切に評価しうることが確認された。
- 欧米で実施された試験を統合した PPK 解析において、ロペグインターフェロン アルファ-2b の曝露パラメータ（AUC 及び C_{max}）に影響する可能性がある共変量として、体重、年齢、性別、民族差、疾患状態、ECOG 全身状態スコア、JAK2 アレルバーデン、腎機能障害、肝機能障害の影響を検討したが、これらの因子では用量調整の必要が無いと考えられた。しかし、被験者の大半（98%）が白人であるため、民族差や体重などの共変量の影響は十分には検討できなかった。

- 最新の日本人及び中国人を含む PPK 解析の結果、体重はみかけのクリアランス（CL/F）と中央コンパートメントのみかけの分布容積（Vc/F）の両方に有意に影響を与えた。体重を共変量として PPK モデルに加える場合、日本人、白人及び中国人の被験者間、さらに健康成人と成人 PV 患者の被験者間で、ロペグインターフェロン アルファ-2b の PK パラメータに顕著な差は無かった。

2.7.2.5.2 PD

- ロペグインターフェロン アルファ-2b は、血清中 OAS、ネオプテリン及び β2M 濃度を増加させた。日本人、白人及び中国人健康被験者間で、PD パラメータ（t_{max}、E_{max}及び $AUEC_{last}$）は基本的に同程度であると考えられた。
- HCT、PLT、WBC の間接反応 PK-PD 経時推移母集団モデルにより、試験期間中の任意の時点でこれらの血液学的パラメータの変動の経時的推移を予測できる。
- HU 併用下でロペグインターフェロン アルファ-2b を投与した PV 患者では、ロペグインターフェロン アルファ-2b のみを投与した HU 未治療の PV 患者と比較して、12 週目に HCT、PLT、WBC が目標値以下となった PV 患者の割合が多かった。
- HU 療法を減量し、12 週目までに完全に中止した後、HCT、PLT 及び WBC が目標値以下となった PV 患者の割合の差は、ロペグインターフェロン アルファ-2b の継続投与では消失した。

2.7.2.5.3 PGx

ロペグインターフェロン アルファ-2b の投与は、PV 患者における JAK2 アレルバーデン（遺伝子変異割合）がベースラインから低下する。総じて、対照薬と比較してロペグインターフェロン アルファ-2b は JAK2 アレルバーデン（遺伝子変異）を根絶するのに優れていた。

2.7.2.5.4 薬物相互作用

- ロペグインターフェロン アルファ-2b は、ヒト肝ミクロソーム中の CYP1A2、CYP2A6、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6、CYP2E1 及び CYP3A4 に対する阻害又は誘導作用を示さず、これらの CYP 酵素で代謝される併用薬の PK に臨床的に意味のある影響を与えないと考えられる。
- ロペグインターフェロン アルファ-2b は、CYP2A6 に対して時間依存的な阻害作用を示すと考えられる。したがって、CYP2A6 で代謝される治療係数の小さい薬剤は、ロペグインターフェロン アルファ-2b と併用する場合には注意が必要であり、治療係数の小さい薬剤の血中濃度をモニタリングした上で、適切な用量の調整を行うことが推奨される。

2.7.2.5.5 免疫原性

- ロペグインターフェロン アルファ-2b の投与を受けた PV 患者 146 例のうち 2 例(1.4%)が、治験薬投与後に ADA 陽性となった。NAb が検出された被験者はいなかった。
- 免疫原性のデータが限られているため、ロペグインターフェロン アルファ-2b の PK、安全性又は有効性に対する臨床的に意味のある影響を検討できなかった。

2.7.2.5.6 QT 間隔延長を含む ECG パラメータ

- ECG パラメータ（間隔及び心拍数）には、ロペグインターフェロン アルファ-2b 投与群と対照（HU/BAT）投与群で顕著な違いはなかった。
- ECG データの変動は、データの中央判定を行わなかったため、実施医療機関での評価のばらつきに起因している。

2.7.2.5.7 ロペグインターフェロン アルファ-2b の用法及び用量の設定根拠

ロペグインターフェロン アルファ-2b の臨床開発プログラムにおける全体的な有効性及び安全性の結果から、ロペグインターフェロン アルファ-2b を開始用量 100 μg（PV 患者が他の細胞減少療法を受けている場合の開始用量は 50 μg）で 2 週間ごとに 50 μg ずつ漸増し（並行して他の細胞減少療法を適宜減量）、最大推奨用量 500 μg を 2 週間ごとに皮下注射しても、安全かつ有効であった。

2.7.2.5.8 E-R 解析

2.7.2.5.8.1 有効性に関する E-R 解析

- データがあり、36 ヵ月以上投与を受けた PV 患者において、3 ヵ月以内に瀉血を要しなかった CHR（CHRP）を含む血液学的完全奏効（CHR）は、ロペグインターフェロン アルファ-2b の曝露（$AUC_{0\text{-}tau}$）と有意に関連する。
- HU 併用下でロペグインターフェロン アルファ-2b の投与を受けた PV 患者では、ロペグインターフェロン アルファ-2b の単独投与を受けた HU 未治療の PV 患者と比較して、12 週目に CHR を達成する割合が高くなると予測される。
- HU 療法を減量し、12 週目までに完全に中止しても、CHR を達成すると予測される PV 患者の割合の差は、26 及び 52 週目でも認められている。ロペグインターフェロン アルファ-2b の投与を継続すると、CHR を達成した PV 患者の割合の傾向は収束し、156 週（3 年）では、ロペグインターフェロン アルファ-2b を HU 非併用下で投与した場合は 71.8%、最初に HU と併用した場合の 72.4%と同程度であった。

2.7.2.5.8.2 安全性に関する E-R 解析

- PLT 減少症（グレードは問わない）の AE 発現割合の観測値は、ロペグインターフェロン アルファ-2b の C_{min} と有意に関連していた。E-R 関係（ロペグインターフェロン アルファ-2b の曝露が低下するにつれて発現割合が増加する）は明確に認められた。
- GGT 増加（グレードは問わない）の AE 発現割合の観測値は、ロペグインターフェロン アルファ-2b の C_{min} と有意に関連していた。E-R 関係（ロペグインターフェロン アルファ-2b の曝露が低下するにつれて発現割合が増加する）は明確に認められた。
- 以下に記載した AE 分類には、E-R 関係は認められなかった：投与に関連した AE、グレード 3 以上の投与に関連した AE、SAE、投与に関連した SAE、投与に関連した精神障害の AE（グレードは問わない）、ALT 又は AST の増加の投与に関連した AE（グレードは問わない）。

2.7.2.6 参考文献

Abraham AK, Kagan L, Kumar S, et al. Type I interferon receptor is a primary regulator of target-mediated drug disposition of interferon-β in mice. J. Pharmacol. Exp. Ther. 2010; 334(1):327-332.

Antonioli E, Guglielmelli P, Pieri L, et al. Hydroxyurea-related toxicity in 3,411 patients with Ph'-negative MPN. Am. J. Hematol. 2012; 87(5):552-554.

AOP Pharmaceuticals. Besremi Summary of Product Characteristics. 2019.

Baker DP, Lin EY, Lin K, et al. N-terminally PEGylated human interferon-β-1a with improved pharmacokinetic properties and in vivo efficacy in a melanoma angiogenesis model. Bioconjug. Chem. 2006; 17(1):179-188.

Barbui T, Thiele J, Gisslinger H, et al. The 2016 WHO classification and diagnostic criteria for myeloproliferative neoplasms: document summary and in-depth discussion. Blood Cancer J. 2018; 8(2):15-15.

Biogen. Prescribing information for PLEGRIDY®. rev 07/2019.

Bocci V, Pacini A, Pessina GP, et al. Metabolism of interferon: hepatic clearance of native and desialylated interferon. J. Gen. Virol. 1977; 35(3):525-534.

Brennan BJ, Xu ZX and Grippo JF. Evaluation of the absolute bioavailability of pegylated interferon alfa-2a after subcutaneous administration to healthy male volunteers: an open-label, randomized, parallel-group study. Clin. Ther. 2012; 34(9):1883-1891.

Bukowski RM, Tendler C, Cutler D, et al. Treating cancer with PEG Intron: pharmacokinetic profile and dosing guidelines for an improved interferon-alpha-2b formulation. Cancer 2002; 95(2):389-396.

Daud AI, Xu C, Hwu WJ, et al. Pharmacokinetic/pharmacodynamic analysis of adjuvant pegylated interferon α-2b in patients with resected high-risk melanoma. Cancer Chemother. Pharmacol. 2011; 67(3):657-666.

Dayneka NL, Garg V and Jusko WJ. Comparison of four basic models of indirect pharmacodynamic responses. J. Pharmacokinet. Biopharm. 1993; 21(4):457-478.

Drugs@FDA. FDA-Approved Drug Products. 2019; https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/. Accessed 2019.

FDA. Guidance for Industry: Estimating the Maximum Safe Starting Dose in Initial Clinical Trials for Therapeutics in Adult Healthy Volunteers. July 2005.

FDA. Guidance for Industry: Immunogenicity Assessment for Therapeutic Protein Products. August 2014.

FDA. Guidance for Industry: Immunogenicity Testing of Therapeutic Protein Products - Developing and Validating Assays for Anti-Drug Antibody Detection. January 2019.

FDA. Guidance for Industry: S6 Preclinical Safety Evaluation of Biotechnology-Derived Pharmaceuticals. July 1997.

FDA. Guidance for Industry: Pharmacokinetics in Patients with Impaired Renal Function - Study Design, Data Analysis, and Impact on Dosing and Labeling. March 2010.

FDA. Guidance for Industry: Pharmacokinetics in Patients with Impaired Hepatic Function - Study Design, Data Analysis, and Impact on Dosing and Labeling. May 2003.

FDA. Guidance for Industry: In Vitro Metabolism- and Transporter- Mediated Drug-Drug Interaction Studies. October 2017.

Fishburn CS. The pharmacology of PEGylation: balancing PD with PK to generate novel therapeutics. J. Pharm. Sci. 2008; 97(10):4167-4183.

Foster GR. Review article: pegylated interferons: chemical and clinical differences. Aliment. Pharmacol. Ther. 2004; 20(8):825-830.

Garay RP and Labaune JP. Immunogenicity of polyethylene glycol (PEG). The Open Conference Proceedings Journal 2011; 2:104-107.

Glue P, Fang JWS, Rouzier-Panis R, et al. Pegylated interferon-α2b: pharmacokinetics, pharmacodynamics, safety, and preliminary efficacy data. Hepatitis C Intervention Therapy Group. Clin. Pharmacol. Ther. 2000; 68(5):556-567.

Grimm SW, Einolf HJ, Hall SD, et al. The conduct of in vitro studies to address time-dependent inhibition of drug-metabolizing enzymes: a perspective of the pharmaceutical research and manufacturers of America. Drug Metab. Dispos. 2009; 37(7):1355-1370.

Gupta S, Jen J, Kolz K, et al. Dose selection and population pharmacokinetics of PEG-Intron in patients with chronic myelogenous leukaemia. Br. J. Clin. Pharmacol. 2007; 63(3):292-299.

Gupta SK, Pittenger AL, Swan SK, et al. Single-dose pharmacokinetics and safety of pegylated interferon-α2b in patients with chronic renal dysfunction. J. Clin. Pharmacol. 2002; 42(10):1109-1115.

Harris JM, Martin NE and Modi M. Pegylation: a novel process for modifying pharmacokinetics. Clin. Pharmacokinet. 2001; 40(7):539-551.

Hasselbalch HC and Holmström MO. Perspectives on interferon-alpha in the treatment of polycythemia vera and related myeloproliferative neoplasms: minimal residual disease and cure? Semin. Immunopathol. 2019; 41(1):5-19.

Hoffman-La Roche. Prescribing information, PEGASYS (peginterferon alfa-2a) injection, for subcutaneous use. rev. Oct 2017.

Hu X, Cui Y, White J, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of peginterferon beta-1a in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis in the randomized ADVANCE study. Br. J. Clin. Pharmacol. 2015; 79(3):514-522.

Hu X, Miller L, Richman S, et al. A novel PEGylated interferon beta-1a for multiple sclerosis: safety, pharmacology, and biology. J. Clin. Pharmacol. 2012; 52(6):798-808.

Ivens IA, Baumann A, McDonald TA, et al. PEGylated therapeutic proteins for haemophilia treatment: a review for haemophilia caregivers. Haemophilia 2013; 19(1):11-20.

Jen JF, Glue P, Ezzet F, et al. Population pharmacokinetic analysis of pegylated interferon alfa-2b and interferon alfa-2b in patients with chronic hepatitis C. Clin. Pharmacol. Ther. 2001; 69(6):407-421.

Luxon BA, Grace M, Brassard D, et al. Pegylated interferons for the treatment of chronic hepatitis C infection. Clin. Ther. 2002; 24(9):1363-1383.

Mager DE and Jusko WJ. General pharmacokinetic model for drugs exhibiting target-mediated drug

disposition. J. Pharmacokinet. Pharmacodyn. 2001; 28(6):507-532.

Mager DE and Krzyzanski W. Quasi-equilibrium pharmacokinetic model for drugs exhibiting target-mediated drug disposition. Pharm. Res. 2005; 22(10):1589-1596.

Matthews SJ and McCoy C. Peginterferon alfa-2a: a review of approved and investigational uses. Clin. Ther. 2004; 26(7):991-1025.

McDonald TA, Zepeda ML, Tomlinson MJ, et al. Subcutaneous administration of biotherapeutics: current experience in animal models. Curr. Opin. Mol. Ther. 2010; 12(4):461-470.

McLornan D, Percy M and McMullin MF. JAK2 V617F: a single mutation in the myeloproliferative group of disorders. Ulster Med. J. 2006; 75(2):112-119.

Meibohm B and Zhou H. Characterizing the impact of renal impairment on the clinical pharmacology of biologics. J. Clin. Pharmacol. 2012; 52(1 Suppl):54S-62S.

Merck. Prescribing information: PEGINTRON® (peginterferon alfa-2b) injection, for subcutaneous use. rev Jan 2019. Retrieved July 26, 2019, from https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2019/103949s5313lbl.pdf

Merck. Prescribing information: SYLATRON™ (peginterferon alfa-2b) for injection, for subcutaneous use. rev Dec 2018.

Miyachi N, Zagrijtschuk O, Kang L, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of ropeginterferon alfa-2b in healthy Japanese and Caucasian subjects after single subcutaneous administration. Clin Drug Investig. 2021; 41(4):391-404.

Nissen MH, Larsen JK, Plesner T, Olesen BK, Ernst P. α-interferon induces enhanced expression of HLA-ABC antigens and β-2-microglobulin in vivo and in vitro in various subsets of human lymphoid cells. Clin Exp Immunol. 1987;69(3):632-638.

Parasuraman S, DiBonaventura M, Reith K, et al. Patterns of hydroxyurea use and clinical outcomes among patients with polycythemia vera in real-world clinical practice: a chart review. Exp Hematol Oncol 2016; 5:3.

Pepinsky RB, LePage DJ, Gill A, et al. Improved pharmacokinetic properties of a polyethylene glycol-modified form of interferon-β-1a with preserved in vitro bioactivity. J. Pharmacol. Exp. Ther. 2001; 297(3):1059-1066.

Remes K, Tienhaara A, Pelliniemi TT. Effects of Alpha-Interferon on Serum Beta-2-Microglobulin. Leuk Lymphoma. 1996;21(3-4):233-238.

Rodriguez GI, Kuhn JG, Weiss GR, et al. A bioavailability and pharmacokinetic study of oral and intravenous hydroxyurea. Blood 1998; 91(5):1533-1541.

Scagnolari C, Bellomi F, Trombetti S, et al. Expression of biomarkers of interferon type I in patients suffering from chronic diseases. Clin. Exp. Immunol. 2007; 147(2):270-276.

Sumpio BE, Ernstoff MS and Kirkwood JM. Urinary excretion of interferon, albumin, and β_2-microglobulin during interferon treatment. Cancer Res. 1984; 44(8):3599-3603.

Talpaz M, O'Brien S, Rose E, et al. Phase 1 study of polyethylene glycol formulation of interferon α-2B

(Schering 54031) in Philadelphia chromosome-positive chronic myelogenous leukemia. Blood 2001; 98(6):1708-1713.

Vugmeyster Y, Harrold J and Xu X. Absorption, distribution, metabolism, and excretion (ADME) studies of biotherapeutics for autoimmune and inflammatory conditions. AAPS J 2012; 14(4):714-727.

Webster R, Didier E, Harris P, et al. PEGylated proteins: evaluation of their safety in the absence of definitive metabolism studies. Drug Metab. Dispos. 2007; 35(1):9-16.

Yarbro JW. Further studies on the mechanism of action of hydroxyurea. Cancer Res. 1968; 28(6):1082-1087.

Ropeginterferon alfa-2b
ベスレミ皮下注 250 μg シリンジ
ベスレミ皮下注 500 μg シリンジ

第 2 部 CTD の概要
2.7 臨床概要
2.7.3 臨床的有効性

ファーマエッセンシアジャパン株式会社

略号一覧表

略語・用語	内容
BAT	best available therapy：利用可能な最良の治療
CHR	complete haematological response：血液学的完全奏効
CI	confidential interval：信頼区間
CMV	cytomegalovirus：サイトメガロウイルス
CR	complete response：完全奏効
FAS	Full Analysis Set：最大の解析対象集団
FDA	Food & Drug Administration：米国食品医薬品局
HADS	Hospital Anxiety and Depression Scale：不安・抑うつ尺度
HBV	hepatitis B virus：B型肝炎ウイルス
HCT	hematocrit：ヘマトクリット
HCV	hepatitis C virus：C型肝炎ウイルス
HED	human equivalent dose：ヒト等価用量
HIV	human immunodeficiency virus：ヒト免疫不全ウイルス
HU	hydroxyurea：ヒドロキシウレア
IFN	interferon：インターフェロン
ILA	integrated long-term assessment：長期データ併合評価
ITT	Intent-To-Treat：治験薬を投与されたすべての被験者
JAK2	Janus kinase 2：ヤヌスキナーゼ2
MF	myelofibrosis：骨髄線維症
MTD	maximum tolerated dose：最大耐量
P1101（AOP2014）	ロペグインターフェロン アルファ-2b の開発記号
PK	pharmacokinetics：薬物動態
PLT	platelet counts：血小板数
post PV-MF	post polycythemia vera myelofibrosis：真性赤血球増加症後骨髄線維症
PPS	Per Protocol Set：治験実施計画書遵守集団
PR	partial response：部分奏効
PV	polycythemia vera：真性多血症
PVSG	Polycythemia Vera Study Group：真性多血症研究グループ
Q1, Q3	1st quartile，3rd quartile：25%点（第1四分位数）、75%点（第3四分位数）
QOL	quality of life：生活の質
RBC	red blood cell counts：赤血球数
RR	response ratio：両群の奏効率の比
SCR	screening：スクリーニング
SD	standard deviation：標準偏差
TEAE	treatment-emergent adverse event：治験薬投与下の有害事象
ULN	upper limit of normal：基準範囲上限
WBC	white blood cell counts：白血球数
WHO	World Health Organization：世界保健機関

目次

頁
2.7.3 臨床的有効性の概要....4
2.7.3.1 背景及び概観....4
2.7.3.1.1 有効性の評価方法....5
2.7.3.1.1.1 有効性評価項目....5
2.7.3.1.1.2 有効性の解析対象集団と解析方法....8
2.7.3.1.2 試験デザイン....9
2.7.3.1.2.1 A19-201 試験（国内第 II 相）....9
2.7.3.1.2.2 PEGINVERA 試験（海外第 I／II 相）....9
2.7.3.1.2.3 PROUD-PV 試験（海外第 III 相）....10
2.7.3.1.2.4 CONTINUATION-PV 試験（海外第 IIIb 相）....12
2.7.3.1.2.5 PEN-PV 試験（海外第 III 相：参考資料）....13
2.7.3.2 個々の試験結果の要約....15
2.7.3.2.1 A19-201 試験（国内第 II 相）....15
2.7.3.2.2 PEGINVERA 試験（海外第 I／II 相）....17
2.7.3.2.3 PROUD-PV 試験（海外第 III 相）....19
2.7.3.2.4 CONTINUATION-PV 試験（海外第 IIIb 相）....20
2.7.3.2.5 PEN-PV 試験（海外第 III 相）....27
2.7.3.3 全試験を通しての結果の比較と解析....28
2.7.3.3.1 試験対象集団....28
2.7.3.3.1.1 選択／除外基準....28
2.7.3.3.1.2 人口統計学的及び他の基準値の特性の比較....32
2.7.3.3.1.3 試験の中止・脱落....33
2.7.3.3.2 国内外 2 試験の結果の比較検討....33
2.7.3.3.2.1 血液学的評価....34
2.7.3.3.2.2 分子遺伝学的評価....36
2.7.3.3.2.3 臨床的評価....36
2.7.3.3.2.4 国内外 2 試験の有効性成績の比較に関するまとめ....37
2.7.3.3.3 部分集団における結果の比較....38
2.7.3.3.3.1 年齢別：60 歳未満／60 歳以上（A19-201 試験：国内第 II 相）....38
2.7.3.3.3.2 HU 前治療の有無別（A19-201 試験：国内第 II 相）....38
2.7.3.3.3.3 部分集団解析のまとめ....38
2.7.3.4 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析....39
2.7.3.5 効果の持続、耐薬性....42
2.7.3.5.1 CHR 持続期間....42
2.7.3.6 付録....44
2.7.3.6.1 参考文献....47

2.7.3 臨床的有効性の概要

2.7.3.1 背景及び概観

真性多血症（PV）治療でのロペグインターフェロン アルファ-2b（開発記号：P1101）の有効性は、国内外 5 試験（国内 1：A19-201 試験、海外 4：PEGINVERA 試験、PROUD-PV 試験、CONTINUATION-PV 試験、PEN-PV 試験［参考資料］：表 2.7.3-1）で評価した。

表 2.7.3-1 PV 患者を対象に P1101 の有効性を評価した臨床試験の概要

試験相 総括報告書 添付場所 （評価/参考）	試験の目的	試験デザイン 対照の種類	被験者数	投与期間	治験薬 用法・用量 投与経路
第II相 5.3.5.2.1 A19-201試験 （評価資料）	有効性 安全性 薬物動態 （PK）	多施設共同 非盲検 単群	29	12ヵ月間	P1101 （ロペグインターフェロン アルファ-2b） ・50～500 µg、2週ごと ・皮下注
第I/II相 5.3.5.2.2 PEGINVERA試験 （評価資料）	用量検討 有効性 安全性 PK	多施設共同 非盲検 単群 ステージI 最大耐量 （MTD）の決定 ステージII 継続試験	ステージI 25 ステージII 51 （ステージIから25+追加26）	ステージI 14日間 ステージII 最大7.5年間	P1101 （ロペグインターフェロン アルファ-2b） ステージI ・50～540 µgで単回投与 ・皮下注 ステージII ・100～450 µg、最初の12ヵ月間は2週ごと、その後治療ベネフィットが得られた患者には4週ごとへの切替えを許容 ・皮下注
第III相 5.3.5.1.1 PROUD-PV試験 （評価資料）	有効性 安全性	無作為化 多施設共同 非盲検 実薬対照 並行群間比較	254	12ヵ月間	被験薬：P1101 （ロペグインターフェロン アルファ-2b） ・50～500 µg、2週ごと ・皮下注 対照薬：ヒドロキシウレア（HU） ・500～3000 mg、連日 ・経口
第IIIb相 5.3.5.1.2 CONTINUATION-PV試験 （評価資料）	長期投与時の 有効性 安全性	非盲検 PROUD-PV 試験の 継続試験	171	実施中	被験薬：P1101 （ロペグインターフェロン アルファ-2b） ・2、3又は4週ごとの投与スケジュールで最適な疾患奏効が得られる用量 ・皮下注 ・PEN-PV試験成績が利用可能後は250 µg プレフィルドペンへの切替えを許容 対照：治験責任医師の裁量で利用可能な最適なPV治療を選択
第III相 5.3.5.2.3 PEN-PV試験* （参考資料）	自己注射の 簡便性	単群 非対照	36	12週間	P1101 （ロペグインターフェロン アルファ-2b） ・最適な疾患奏効が得られる用量 ・250 µg又は500 µgプレフィルドペンを用いたP1101の自己注射（皮下注）

*：有効性、安全性のデータは、CONTINUATION-PV 試験データベースの一部とした。

更に、A19-201 試験の継続試験として、日本人 PV 患者に対する P1101 長期投与時の有効性、安全性を検討する国内 A20-201 試験を実施中である。

本章では、主に A19-201 試験の成績、国内外データを比較した成績（A19-201 試験成績と PROUD-PV 試験成績の比較）を用いて、PV 患者での P1101 の有効性を示す。

2.7.3.1.1 有効性の評価方法

2.7.3.1.1.1 有効性評価項目

PV 診断の主要な臨床パラメータは赤血球量の増加であり、赤血球症とも呼ばれる。PV の WHO 2008 分類の全概要を表 2.7.3-2 に示す。PV の WHO 分類は、JAK2 遺伝子変異が重要な役割を果たすことが示されたため、2008 年に改訂された。PV 患者の約 90～95%は、JAK2 V617F 又は JAK2 exon 12 の遺伝子変異を示し [Tefferi A, 2007]、PV の WHO 2008 分類に当該パラメータを含めるに至った。WHO 2016 分類（表 2.7.3-3）では、すべての主要分類を満たす場合、又は主要分類の 1、2 と副次分類の 1 つを満たす場合、PV の診断は陽性とみなされる [Arber DA, 2016]。

表 2.7.3-2 PV の WHO 2008 分類

Myeloproliferative Neoplasm	Criteria
Polycythemia Vera*	
Major criteria	• hemoglobin > 18.5 g/dL in men or 16.5 g/dL in women or other evidence of increased red blood cell (RBC) volume; • presence of *JAK2V617F* or other functionally similar mutation such as *JAK2* exon 12 mutation.
Minor criteria	• bone marrow biopsy showing hypercellularity for age with trilineage growth (panmyelosis) with prominent erythroid, granulocytic, and • megakaryocytic proliferation; • serum erythropoietin level below the reference range for normal; • endogenous erythroid colony formation in vitro.

* 診断には、主要分類 2 つと副次分類 1 つを満たすか、副次分類 2 つと最初の主要分類を満たすことが要求される。
Source：[Barbui T, 2011; Tefferi A and Vardiman JW, 2008]

表 2.7.3-3 PV の WHO 2016 分類

Major	**1.** • **Hgb > 16.5 g/dL (men), > 16.0 g/dL (women)** • **or Hct > 49% (men, >48% (women)** • **or Hgb > 17 g/dL (men) / > 15 g/dL (women) if associated with a sustained increased red cell mass (RCM)*** **2.** • **BM biopsy showing hypercellularity for age with trilineage growth (panmyelosis) including prominent erythroid, granulocytic, and megakaryocytic proliferation with pleomorphic, mature megakaryocytes (differences in size)** **3.** • **Presence of *JAK2V617F* or *JAK2* exon 12 mutation**
Minor	• **Subnormal serum erythropoietin (Epo) level** **Diagnosis of PV requires meeting either all 3 major criteria, or the first 2 major criteria and the minor criterion†**

* 平均予測値を 25%超えて上回る場合
† 主要分類 2（BM biopsy）は、主要分類 3 又は副次分類を満たし、赤血球症が継続（男性でヘモグロビン［HGB］>18.5 g/dL［ヘマトクリット [HCT], 55.5%］、女性で HGB>16.5 g/dL［HCT, 49.5%］）している場合は要求されない可能性がある。しかし、初期の骨髄線維症（MF：PV 患者の 20%以下）は BM 生検でのみ検出可能であり、この所見が MF（post PV-MF）へのより急速な進展を予測できる可能性がある。
Source：[Arber DA, 2016]

また、PV は骨髄が多量の赤血球を産生する稀少な骨髄増殖性腫瘍であり、白血球数（WBC）や血小板数（PLT）が過剰産生され増加する可能性がある。したがって、各試験（PEN-PV 試験

を除く）で P1101 の有効性を評価する項目は、血液学的パラメータ、臨床的パラメータ、分子遺伝学的パラメータを考慮し、以下の 3 つの評価項目を主要評価項目又は副次評価項目に用いた。

疾患奏効率：

疾患奏効は「血液学的完全奏効（CHR）及び脾臓サイズ正常（長径：女性 12 cm 以内、男性 13 cm 以内）の達成」と定義し、疾患奏効率を算出した。

なお、CONTINUATION-PV 試験では、「CHR 及び疾患に関連する徴候（臨床的に重大な脾腫）・症状（微小血管障害、そう痒、頭痛）の回復か臨床的改善（又は両方）」を追加して定義し、疾患奏効率を算出した。

CHR 率：

CHR 率は、以下の 3 つを満たした場合と定義し算出した：

- 最終瀉血後 3 ヵ月瀉血なしで HCT <45%
- PLT ≤400 × 10^9/L
- WBC ≤10 × 10^9/L

なお、海外第 I／II 相 PEGINVERA 試験では、上記 3 基準に加えて「（超音波測定による）脾臓サイズ正常」、「血栓塞栓症なし」を満たした場合と定義した。また、当該試験では、血液学的部分奏効（PR）率を定義し、以下を満たした場合とした：

- 瀉血なしで HCT <45%で、持続的な脾腫又は PLT 増加（>400 × 10^9/L）
  又は
- 瀉血回数が 50%以上減少

分子遺伝学的奏効：

分子遺伝学的奏効は「投与終了後の JAK2 V617F アレルバーデン値の変化量」で定義した。分子遺伝学的奏効の基準は、完全奏効（CR）、部分奏効（PR）、奏効せず、に区分した（表 2.7.3-4）。分子遺伝学的奏効は「奏効（CR 又は PR）」と「奏効せず」に二分化し、何らかの理由による中止例は非奏効例（ノンレスポンダー）とした。

表 2.7.3-4 分子遺伝学的奏効の定義

評価項目	定義
完全奏効（CR）	検出限界未満への分子遺伝学的変異の減少
部分奏効（PR）	・ベースライン時に JAK2 V617F アレルバーデン値 <50%の患者： ベースラインから 50%以上減少 ・ベースライン時に JAK2 V617F アレルバーデン値 ≥50%の患者： ベースラインから 25%以上減少
奏効せず	PR、CR の基準を満たさない場合

その他の有効性評価項目には、血液学的パラメータ（HCT、WBC、PLT）や脾臓サイズ、JAK2 V617F アレルバーデン値の各変化量、瀉血や奏効に関する時間的解析、疾患に関連する徴候・症状の変化量、血栓性又は出血性イベントを発現しなかった症例の割合、などとした。各試

験（PEN-PV 試験を除く）での有効性の主要評価項目、副次評価項目を表 2.7.3-5 に示した。

表 2.7.3-5 有効性評価項目（PEN-PV 試験を除く）

	国内	海外		
	A19-204 試験（第 II 相）	PEGINVERA 試験（第 I/II 相）	PROUD-PV 試験（第 III 相）	CONTINUATION-PV 試験（第 IIIb 相）
疾患奏効率			◎	◎
血液学的奏効				
CHR 率	◎○*	○	○	
PR 率		○		
分子遺伝学的奏効	○		○	○
CR 率		○		
PR 率		○		
奏効				
奏効達成までの期間	○		○	○
奏効持続期間（又は持続率）	○		○	○
無増悪期間				○
ベースラインからの変化量				
HCT	○	○	○	○
WBC	○	○	○	○
PLT	○	○	○	○
脾臓サイズ	○	○	○	○
JAK2 V617F アレルバーデン値	○	○	○	○
瀉血				
最初の瀉血までの期間	○			
瀉血回数	○	○	○	○
その他				
血栓性又は出血性イベントを発現しなかった症例の割合	○			
疾患に関連する徴候・症状			○	

◎：主要評価項目、○：副次評価項目又は他の評価項目
*：9, 12 ヵ月時の両時点で CHR を達成した症例の割合を主要評価項目とし、経時的な疾患奏効率（DRT）を副次評価項目とした。

2.7.3.1.1.2 有効性の解析対象集団と解析方法

各試験での有効性の解析対象集団の定義は、おおむね同様であった（表 2.7.3-6）。また、各試験での解析方法を表 2.7.3-7 に示した。

表 2.7.3-6 有効性解析対象集団の定義

解析対象集団	定義
ITT（Intent-to-treat 集団）	治験薬を投与されたすべての被験者
FAS（最大の解析対象集団）	FAS は可能な限り ITT の原則に近づけ、試験実施計画書違反、その後の治療法などに関係なく全例を対象とし、有効性の主要な解析対象集団とした。

表 2.7.3-7 各試験の解析方法

試験	解析方法
A19-201 試験	・ 主要評価項目を CHR とし、9、12 ヵ月時共に CHR を達成した奏効例数（%）を示し、正確な 95%信頼区間（CI［Clopper-Pearson CI］）を算出した。 ・ 経時的な疾患奏効率（DRT）：各医療機関での測定に基づく疾患奏効は、データが利用可能な場合、感度分析として解析した。DRT は CHR と同様の手法で 3、6、9 及び 12 ヵ月時で要約し、DRT 直線回帰モデルの傾きを示した。これらの有効性評価項目は、更に HU 前治療の有無別に要約した。 ・ HCT、WBC、PLT、脾臓サイズの経時的変動：各評価時（3、6、9 及び 12 ヵ月時）の絶対値と変化量を算出した。目標値（HCT は最終瀉血後 3 ヵ月瀉血なしの条件を含む）に到達した症例数（%）は、記述統計量と共に要約表に表示した。各パラメータの平均値プロファイルは図示し、絶対値とベースラインからの変化量は、評価時別に記述的に解析した。 ・ 瀉血回数：投与期間中の瀉血回数は、記述統計量とカテゴリー（0、1、2、3、3 超）別の回数、割合を算出した。 ・ 生存時間解析（奏効達成までの期間、最初の瀉血までの期間）：試験を完了した両イベント未達例は、投与終了時（12 ヵ月時）に打切り例とした。イベント達成前の試験中止例は、中止時点での打切り例とした。Kaplan-Meier 推定法で分布、中央値、95%CI を算出した。 ・ 奏効持続期間：奏効達成の評価時点から奏効消失の評価時点までの日数を算出した。1 例で複数の奏効が生じた場合、最長期間を解析に用いた。日数は 30.5 で除し、月ベースで示した。奏効例のみで当該期間を集計した。
PEGINVERA 試験	当該試験（第 I／II 相）は探索的な特徴を有するため、検証的な陳述や仮説は設定しなかった。すべてのデータは、適切な場合に CI を含む記述統計的手順を用いて解析し、p 値は純粋に探索的な目的で示した。
PROUD-PV 試験	・ 主要評価項目：12 ヵ月時の疾患奏効率（=12 ヵ月時の奏効例の割合）とし、帰無仮説は「12 ヵ月時の P1101 群（被験薬）の疾患奏効率は HU 群（対照薬）の疾患奏効率より少なくとも 10.5%劣る」、対立仮説は「P1101 群（被験薬）の非劣性は非劣性マージン −10.5%以内」とした。 ・ 主要な解析：Cochran-Mantel-Haenszel（CMH）検定を用い、疾患奏効率の群間差とその 95%CI、99%CI を算出した。層別因子はランダム化で用い、年齢（60 歳以下／60 歳超）、血栓塞栓症の既往（有／無）、HU 治療歴（有／無）で階層 8 グループとした。非劣性は、Mantel-Haenszel 検定を用いて、奏効率の群間差（両側 95%CI 下限）が −0.1050 を上回ることとした。 ・ 有効性の副次的な解析：記述的解析と標準的な検定を探索的に行い、（有益と考えられる場合）全サブグループと個々のサブグループでの実施を考慮した。
CONTINU-ATION-PV 試験	・ PROUD-PV 試験のベースライン時を、本試験のベースラインとして用いた。 ・ 疾患奏効の主要解析：試験中止例を「中止後の非奏効例」として定義した。欠測値（中止による欠測を含む）を Last Observation Carried Forward（LOCF）法で補完し、探索的に感度分析を実施した。 ・ 群間比較：階層化グループで調整した反復測定を伴う二項ロジスティック回帰分析モデルを用い、各評価時で両群間の奏効率の比（RR = P1101 群／BAT 群）と 95%CI を算出した。 ・ 他の有効性評価項目：反復測定を伴う回帰モデルを用いて長期投与データを解析した。Time-to-event 型データは Kaplan-Meier 推定法を用いて解析し、群間比較には Cox 比例ハザードモデルを用いた。有意水準は α = 5%とし、すべての CI と検定は両側とした。

2.7.3.1.2 試験デザイン

2.7.3.1.2.1 A19-201 試験（国内第 II 相：5.3.5.2.1）

A19-201 試験は、日本人 PV 患者を対象とした多施設共同、単群、非盲検、第 II 相試験であり（目標被験者数：30 例）、P1101 の有効性、安全性を検討した（5.3.5.2.1 A19-201 試験総括報告書）。

主な組入れ基準は、20 歳以上、WHO 2008 又は WHO 2016 の分類 [Barbui T, 2011; Tefferi A and Vardiman JW, 2008; Arber DA, 2016] に基づき PV と診断され、現在の標準 PV 治療の適用が困難な患者、HU 治療に不耐容な患者、又は細胞減少治療歴のない患者、とした。

有効性とバイオマーカー変動を探索的に解析し、評価項目は以下のとおりとした（表 2.7.3-8）。

表 2.7.3-8 有効性評価項目（A19-201 試験）

主要評価項目	9、12 ヵ月時に瀉血を要しない CHR 率 ・「瀉血を要しない CHR 率」の定義： 過去 3 ヵ月間に瀉血なしで、9、12 ヵ月時共に CHR を達成した症例の割合 ・奏効例の定義： 9 ヵ月時と 12 ヵ月時で以下の基準をすべて満たした症例 ・過去 3 ヵ月に瀉血なしで HCT <45% ・PLT ≤400 × 10^9/L ・WBC ≤10 × 10^9/L
副次評価項目	・ 経時的な疾患奏効率（DRT） ・ HU 前治療の有無間の CHR 率の差 ・ 奏効持続期間 ・ 奏効達成までの期間 ・ 最初の瀉血までの期間 ・ JAK2 V617F アレルバーデン値のベースラインからの変化量 ・ HCT 値、WBC、PLT 及び脾臓サイズのベースラインからの変化量 ・ 瀉血回数 ・ 血栓性又は出血性イベントを起こさなかった症例の割合

P1101 の開始用量を 100 μg／回（他の細胞減少治療下にある場合は 50 μg／回）とし、2 週ごとに皮下投与した。安定した血液学的パラメータ（HCT <45%、PLT <400 × 10^9/L、WBC <10 × 10^9/L）を達成するまで 2 週ごとに 50 μg ずつ増量し（並行して、他の細胞減少療法を適切に漸減）、最大推奨用量を 2 週ごとに 500 μg とした。維持用量は、忍容性が保たれ、疾患に対して考えられる最良の奏効が得られる最高用量とした。投与期間は 12 ヵ月間とした。

2.7.3.1.2.2 PEGINVERA 試験（海外第 I／II 相：5.3.5.2.2）

PEGINVERA 試験は、オーストリアで実施した多施設共同、非盲検、プロスペクティブ、第 I／II 相、用量漸増試験であった（目標被験者数：ステージ I 30 例、ステージ II 51 例）。

1 コホートあたり 3 例で最大耐量（MTD）を決定し、引き続き症例ごとの用量漸増計画で忍容性のある用量を長期投与し、WHO 2008 分類又は PVSG 分類に基づき PV と診断された患者に P1101 を皮下投与した際の安全性、有効性を検討するデザインとした（5.3.5.2.2 PEGINVERA 試験総括報告書）。

主要目的は治験薬の MTD の決定、副次目的は PK パラメータ解析を含む PV 患者での P1101 の安全性、忍容性を検討することとした。

有効性とバイオマーカー変動を探索的に解析し、評価項目を以下のとおりとした（表 2.7.3-9）。

表 2.7.3-9 有効性評価項目（PEGINVERA 試験）

評価項目	1) 血液学的奏効 ・ 血液学的完全奏効（CHR） - 過去 2 ヵ月瀉血なしで HCT <45% - PLT ≤400 × 10^9/L - WBC ≤10 × 10^9/L - 脾臓サイズ正常（超音波測定） - 血栓塞栓症なし ・ 血液学的部分奏効（PR） 2) 分子遺伝学的奏効（JAK2 V617F アレルバーデン値を 8 週ごとに測定） ・ 完全奏効（CR） ・ 部分奏効（PR） * 1)、2）の最良の奏効は「奏効持続期間にかかわらず、試験期間中に各症例が達成した最良の奏効」とした。 3) 脾腫：「減少量（絶対値）」と「脾臓サイズが 30%以上減少」の 2 区分で評価（長径を超音波検査で測定） 4) 追加の血液学的評価：HCT、PLT、WBC、分子遺伝学的奏効（分子遺伝学的異常の減少と定義）、瀉血回数

ステージ I（短期投与：2 週ごとの投与サイクル）では、MTD を「標準的な 3+3 用量漸増の結果、6 例中 1 例で用量制限毒性を示した最大用量」と定義した。ステージ I の用量検討パートには 25 例が組み入れられ、50、100、150、225、300、360、450 及び 540 µg の各用量を検討した。

ステージ II（長期投与）では、ステージ I の 25 例に加えて 26 例を追加し、PV に対する治験薬の有効性、安全性を検討した。P1101 の開始用量を 100 µg／回（他の細胞減少治療下にある場合は 50 µg／回）とし、2 週ごとに皮下投与した。用量は各症例の反応、忍容性に応じて漸増させた（100～450 µg）。各症例には、臨床的ベネフィットが得られる限り、忍容性が許容できる用量で治験薬を投与した。

なお、治験薬投与が奏効し、2 週ごとの投与で 12 ヵ月以上試験に参加した症例は、「4 週ごとの投与」に切り替えられるオプションを有した。

2.7.3.1.2.3 PROUD-PV 試験（海外第 Ⅲ 相：5.3.5.1.1）

PROUD-PV 試験は、多施設共同、非盲検、無作為化、実薬対照（HU）、並行群間比較、第 III 相試験であり、PV 患者に対する P1101 の有効性、安全性を評価した（5.3.5.1.1 PROUD-PV 試験総括報告書）。

文書同意取得後、患者を両群に 1：1 の比率で無作為化し、HU 治療歴（有／無）、スクリーニング（SCR）時の年齢（60 歳以下／60 歳超）、血栓塞栓症の既往（有／無）で層別割付けした。

PROUD-PV 試験の当初の主要目的は、HU 未治療又は現在治療中の PV 患者を対象に、疾患奏効率を用いた HU に対する P1101 の優越性を検証することであったが、試験実施計画書改訂時に非劣性検証に変更した（5.3.5.1.1 PROUD-PV 試験総括報告書 Section 16.1.1）。副次目的は、P1101 群での安全性、QOL、JAK2 V617F アレルバーデン値の変化量を、HU 群を対照に評価することとした。

有効性の評価項目は以下のとおりとした（表 2.7.3-10）。

表 2.7.3-10 有効性評価項目（PROUD-PV 試験）

主要評価項目	・ 12 ヵ月時の疾患奏効率 （最終瀉血後 3 ヵ月瀉血なしで HCT <45%、PLT <400 × 10^9/L、WBC <10 × 10^9/L、脾臓サイズ正常［中央検査施設にて盲検下で画像診断し、長径が女性 12 cm 以内、男性 13 cm 以内と定義］）
副次評価項目	・ 持続奏効率（持続奏効例の定義は以下のとおり）： - 12 ヵ月時のレスポンダー： 9～12 ヵ月時に瀉血なしで HCT <45%、PLT <400 × 10^9/L、WBC <10 × 10^9/L、脾臓サイズ正常 - 9 ヵ月時のレスポンダー（血液学的パラメータのみに基づく）： 6～9 ヵ月時に瀉血なしで HCT <45%、PLT <400 × 10^9/L、WBC <10 × 10^9/L ・ 6 ヵ月時の疾患奏効率（血液学的パラメータのみに基づく）： 最終瀉血後 3 ヵ月瀉血なしで HCT <45%、PLT <400 × 10^9/L、WBC <10 × 10^9/L（中間解析用として、中央検査施設にて盲検下で測定） ・ 6 ヵ月時の疾患奏効率： 最終瀉血後 3 ヵ月瀉血なしで HCT <45%、PLT <400 × 10^9/L、WBC <10 × 10^9/L（中央検査施設にて盲検下で測定）、脾臓サイズ正常（各医療機関での超音波検査による画像診断） ・ 3、9 ヵ月時の疾患奏効率（各医療機関にて脾臓サイズ、血液学的パラメータを測定） ・ 奏効達成までの期間 ・ 奏効持続期間 ・ 瀉血回数（試験実施計画書の規定で HCT >45%の際に実施） ・ 最終来院時の HCT、WBC、PLT、赤血球、脾臓サイズのベースラインからの変化量 ・ 疾患に関連する症状（微小血管障害、そう痒、頭痛）

治験薬初回投与前に、安定して HCT <45%を達成するまで全例に瀉血した（必要ならば無作為化前の予定外来院で実施）。28 日以内に HCT <45%未達成の場合は、再び SCR 評価した。

P1101 群と HU 群で異なる漸増アルゴリズムを用いた。P1101 群では、2 週ごとに 12 ヵ月時まで P1101 を皮下投与し、用量は最適な疾患奏効が得られる疾患応答ドリブンの用量調整基準に準じた量又は各症例の MTD とした（表 2.7.4-13）。開始用量は保守的な用量（HU 未治療例 100 μg、HU 治療歴のある症例 50 μg）とし、最適な疾患奏効（瀉血なしで HCT <45%、PLT <400 × 10^9/L、WBC <10 × 10^9/L）が得られる用量又は MTD（≤500 μg）まで、少量（50 μg）ずつ漸増した。臨床検査のバラつきによる奏効評価の揺らぎを避けるため、漸増の目標値は、最適な疾患奏効レベルよりも低く設定した。また、P1101 群で投与開始時（Day 0）に HU 治療下の症例には、HU を漸減させた（表 2.7.4-14）。HU 群では、開始用量を 1 日 500 mg とし、地域の医療水準に従って HU を連日経口投与（12 ヵ月時まで）した。事前に規定した用量計画に従って、両群共に各症例ベースで用量を調整した（表 2.7.4-13、表 2.7.4-14）。

投与期間は、導入期（最初の 12 週間）と維持期（12～52 週時［3～12 ヵ月時］）で構成した。各症例は両群共に 2 週ごとに来院し、疾患奏効の中間評価は 3、6、9 ヵ月時に実施し、投与終了時の評価は 12 ヵ月時に実施した。

PROUD-PV 試験を完了し、試験実施計画書で定義した治療ベネフィットが得られた全例に CONTINUATION-PV 試験への参加を打診した。

2.7.3.1.2.4 CONTINUATION-PV 試験（海外第 IIIb 相：5.3.5.1.2）

CONTINUATION-PV試験は、第 IIIb 相、非盲検、PROUD-PV試験の継続試験であり、PROUD-PV 試験での P1101 投与例を少なくとも 36 ヵ月時まで、最大 58 ヵ月時まで追跡した。当該試験は 2014 年 11 月 ■ 日に開始し、現在実施中である。

当該試験は、当初、P1101 投与例のみの単群、継続試験（第 IIIb 相）としてデザインしたが、後日 BAT（利用可能な最良の治療）群を追加した。PROUD-PV 試験の HU 投与例に遅れて参加を打診したため（5.3.5.1.2 CONTINUATION-PV試験総括報告書［36 ヵ月時］ Section 16.1.1）、HU 群からの最初の移行例は、当該試験の開始から約 11 ヵ月後に組み入れられた。HU 群からのすべての移行例は、当該試験開始時の主要な PV 治療薬としていた HU 投与を継続したが、60 歳未満の症例では HU 長期投与に関する懸念があったため [Yacoub A, 2019]、HU 群の移行例では「試験終了後の通常診療」の設定で、利用可能な最良の治療（BAT）への切替え又は追加を許容した。

主要目的は以下の 2 つとした。

- 疾患奏効率を用いて、P1101、BAT の長期有効性を評価する。
- 疾患に関連する徴候（臨床的に重大な脾腫）・症状（微小血管障害、そう痒、頭痛）など、疾患負荷の変化量を含む P1101 長期投与時の有効性を評価する。

また、副次目的は以下のとおりとした。

- 長期投与時の有効性、安全性、QOL、JAK2 V617F アレルバーデン値の変化量を評価する。
- プレフィルドペン使用例での P1101 自己注射の情報を収集する。

有効性の評価項目は以下のとおりとした（表 2.7.3-11）。

表 2.7.3-11 有効性評価項目（CONTINUATION-PV 試験）

主要評価項目	各評価時（3 ヵ月ごと）の疾患奏効率とし、以下の 2 つを主要評価項目とした： 1) 疾患奏効：「血液学的奏効（最終瀉血後 3 ヵ月瀉血なしで HCT <45%、PLT <400 × 10^9/L、WBC <10 × 10^9/L）及び脾臓サイズ正常」と定義 2) 疾患奏効：「血液学的奏効（最終瀉血後 3 ヵ月瀉血なしで HCT <45%、PLT <400 × 10^9/L、WBC <10 × 10^9/L）及び疾患に関連する徴候（臨床的に重大な脾腫）・症状（微小血管障害、そう痒、頭痛）の回復か臨床的改善（又は両方）」と定義
副次評価項目	・ 血液学的パラメータ（HCT、WBC、PLT、赤血球数［RBC］）のベースライン（PROUD-PV試験の投与終了時）からの変化量 ・ 脾臓サイズのベースライン（PROUD-PV 試験の投与終了時）からの変化量（無症候性から症候性／進行性の脾腫への臨床評価の変動を含む） ・ 各評価時の疾患奏効持続率 ・ 奏効持続期間／奏効のさらなる改善 ・ 奏効達成までの期間 ・ 無増悪期間 ・ 瀉血の必要性（瀉血回数） ・ 疾患に関連する徴候・症状の変化量 ・ QOL（EQ-5D-3L）のベースラインからの変化量 ・ JAK2 V617F アレルバーデン値のベースラインからの変化量

文書同意取得後、目標血液値を用いた各症例での用量調整は CHR の達成・維持を目的とし、PROUD-PV 試験と同一の用量調整基準を継続して用いた。なお、当該治療は数年継続される可

能性があるため、減量や再増量の回数を制限しなかったが、毒性発現による減量で効果不十分となった後、奏効を再達成し維持することは、長期治療アウトカムの改善には望ましいものと考えられる。

疾患奏効は 3 ヵ月ごとの評価来院時に評価した。各医療機関で評価した血液学的パラメータ、脾臓の長径（腹部超音波検査による）を、長期投与時の疾患奏効の解析に用いた。追加来院日（3 ヵ月ごとの評価来院の間）は、P1101 の投与スケジュール（2、3 又は 4 週ごとの来院、若しくはプレフィルドペンによる自己注射導入後は更に来院頻度は少なくなる）に応じて計画した。

当該試験では、主要な試験（PROUD-PV 試験）と 2 つの継続試験（PEN-PV 試験、CONTINUATION-PV 試験［実施中］）のデータを含め、投与期間 36 ヵ月を通じた対照群（BAT 群）との比較で P1101 長期投与を評価した。3 試験で収集したデータを併合し、有効性データは PROUD-PV試験のベースラインから投与 36 ヵ月時まで、安全性データは PROUD-PV 試験のベースラインから中間データ固定日（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）まで、のデータを解析した。

継続試験への移行は、試験実施計画書で以下のオプションを許容した。

P1101 群：

- PROUD-PV 試験 → CONTINUATION-PV 試験
- PROUD-PV 試験 → PEN-PV 試験 → CONTINUATION-PV 試験
- PROUD-PV 試験 → CONTINUATION-PV 試験 → PEN-PV 試験 → CONTINUATION-PV 試験

BAT 群（PROUD-PV 試験で HU 群の症例）：

- PROUD-PV 試験 → CONTINUATION-PV 試験
- PROUD-PV 試験 → 各試験で収集されなかった 3 ヵ月ごとの予定で来院したデータ* → CONTINUATION-PV 試験

* PROUD-PV 試験で HU 群に無作為化された症例は 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日以降に CONTINUATION-PV試験に組み入れられた（試験実施計画書第 4 版［作成日：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日］に基づく）。

CONTINUATION-PV 試験では、P1101 群、BAT 群の 24 ヵ月時、36 ヵ月時までのデータを用いて解析し、それぞれの報告書を作成した（5.3.5.1.2 CONTINUATION- PV 試験総括報告書［24 ヵ月時］、5.3.5.1.2 CONTINUATION-PV 試験総括報告書［36 ヵ月時］）。

2.7.3.1.2.5 PEN-PV 試験（海外第 Ⅲ 相：参考資料）

CONTINUATION-PV 試験を開始した後、P1101 群 36 例を対象として P1101 を 250 μg 充填したプレフィルドペン（型自己注射器）の簡便性、安全性を評価した（5.3.5.2-3. PEN-PV 試験総括報告書）。更に、CONTINUATION-PV 試験のサブ試験として、P1101 群 23 例を対象として P1101 を 500 μg 充填したプレフィルドペンの安全性を評価した。

本試験の主要評価項目は「P1101 自己注射の簡便性」とし、有効性の副次評価項目は以下のとおりとした（表 2.7.3-12）。

表 2.7.3-12 有効性評価項目（PEN-PV 試験）

副次評価項目	・ 疾患奏効率 ・ 試験期間中に実施した瀉血回数 ・ HCT、RBC、WBC、PLT の変化量（試験開始時と試験終了時の比較）、各来院時の変化量 ・ 試験開始時と試験終了時の脾臓サイズの比較

なお、当該試験での有効性と安全性のデータは、CONTINUATION-PV 試験のデータベースに含めた。

2.7.3.2 個々の試験結果の要約

2.7.3.2.1 A19-201 試験（国内第Ⅱ相：5.3.5.2.1）

計 32 例を SCR し、29 例が試験に組み入れられた。SCR された 32 例中、SCR 脱落（2 例）、同意撤回（1 例）の 3 例（9.4%）には、治験薬を投与しなかった。治験薬を投与した 29 例中、27 例（84.4%）が試験を完了し、2 例（6.3%）は有害事象発現、同意撤回（各 1 例［3.1%］）により試験を中止した。解析からの除外例はなく、全 29 例を ITT、試験実施計画書遵守集団（PPS）、安全性解析対象集団とした。

主要評価項目： 9、12 ヵ月時の CHR 率

CHR は中央検査機関での測定値に基づき判定した。中央検査測定の結果、9 及び 12 ヵ月時共に CHR を達成した症例の割合は 27.59%（8/29：95%CI, 12.73～47.24）であった（表 2.7.3-13）。各医療機関での測定結果では、CHR 率は 48.28%（14/29：95%CI, 29.45～67.47）であり、更に高率であった（表 2.7.3-13）。

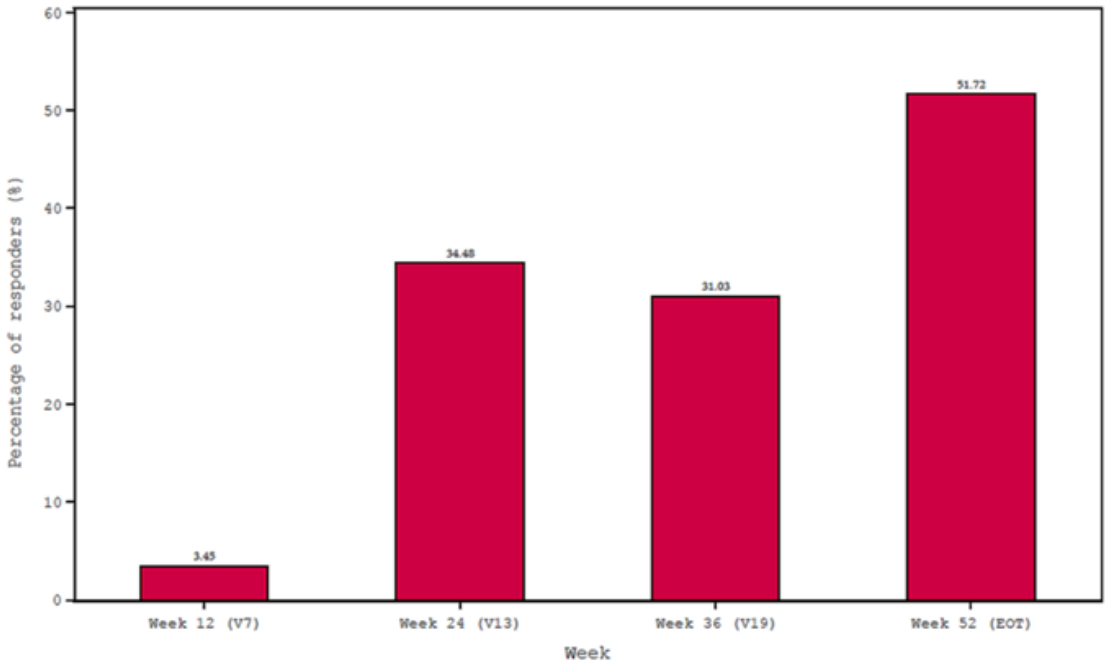
中央検査測定による 12、24、36 及び 52 週時の CHR 率は、それぞれ 3.45%（1/29：95%CI, 0.09～17.76）、34.48%（10/29：95%CI, 17.94～54.33）、31.03%（9/29：95%CI, 15.28～50.83）、51.72%（15/29：95%CI, 32.53～70.55%）であり、最大用量に到達した 18 週時以降に最適な血液学的奏効を示した（図 2.7.3-1）。なお、中央検査結果と各医療機関での測定結果による差は、測定時期の差によりヘマトクリット値に差が生じたためと考えられた。

表 2.7.3-13 9、12 ヵ月時の両時点で CHR を達成した症例の割合：ITT（A19-201 試験）

		N = 29 n (% [95% CI])
主要評価項目：CHR 率（中央検査測定）	奏効例	8 (27.59% [12.73～47.24])
	非奏効例	21 (72.41% [52.76～87.27])
主要評価項目：CHR 率（各医療機関での測定）	奏効例	14 (48.28% [29.45～67.47])
	非奏効例	15 (51.72% [32.53～70.55])

Source：5.3.5.2.1 A19-201 試験総括報告書表 14.2.1.1.1

図 2.7.3-1 CHR 率（中央検査測定）：ITT（A19-201 試験）



Source： 5.3.5.2.1 A19-201 試験総括報告書 図 14.2.1

副次評価項目：

12 ヵ月時の主な副次評価項目（他の評価項目を含む）の成績を表 2.7.3-14 に示す。

表 2.7.3-14 12 ヵ月時の主な副次評価項目（他の評価項目を含む）の成績：ITT（A19-201 試験）

	N = 29
CHR 率 (%, 95%CI)－中央検査測定	51.72% (32.53～70.55)
奏効（CHR）持続率	27.59%
血液学的パラメータ	
HCT (%,中央値)	43.3
ベースラインからの変化量	−3.5
WBC (× 10^9/L,中央値)	4.5
ベースラインからの変化量	−10.3
PLT (× 10^9/L,中央値)	248
ベースラインからの変化量	−383
目標値到達例の割合	
HCT (目標値：<45%)	81.48%
WBC (目標値：<10 × 10^9/L)	92.59%
PLT (目標値：<400 × 10^9/L)	88.89%
脾臓サイズ (cm^2, 中央値)	54.99
ベースラインからの変化量	−2.12
分子遺伝学的奏効 (95%CI)	42.31%* (23.35～63.08)
JAK2 V617F アレルバーデン値 (中央値)	52.47%
ベースラインからの変化量	−11.62%

*：N＝27

Source： 5.3.5.2.1 A19-201 試験総括報告書 表 14.2.1.2.1, 14.2.1.5.1, 14.2.3.1.1, 14.2.3.2.1, 14.2.3.3.1, 14.2.3.4.1, 14.2.3.5.1, 14.2.5.1

2.7.3.2.2 PEGINVERA 試験（海外第 I／II 相：5.3.5.2.2）

ステージ I：MTD の決定

ステージ I の用量検討パートには 25 例が組み入れられ、50、100、150、225、300、360、450 及び 540 μg の各用量を検討した結果、MTD は用量制限毒性が認められなかった 540 μg とした。

ステージ II：有効性、安全性の評価

ステージ II（長期投与）では、ステージ I の 25 例に加えて 26 例を追加し、PV に対する治験薬の有効性、安全性を検討した。主要な試験実施計画書違反のあった 5 例を有効性の解析から除外し（FAS：N = 46）、FAS のうち最初の評価前に中止した 4 例を除く 42 例で疾患奏効を評価した。

(1) 血液学的奏効

最良の血液学的奏効（N = 42）は、CHR が 27 例（64.3%）、PR が 14 例（33.3%）であり、奏効せずが 1 例（2.4%）であった（表 2.7.3-15）。

表 2.7.3-15 最良の血液学的奏効（PEGINVERA 試験）

解析対象集団	N/Nmiss	CHR n (%)	PR n (%)	奏効せず n (%)
FAS	42/4	27 (64.3%)	14 (33.3%)	1 (2.4%)
HU 治療歴のある集団	13/3	11 (84.6%)	2 (15.4%)	—
HU 未治療の集団	29/1	16 (55.2%)	12 (41.4%)	1 (3.4%)

Nmiss：データ欠測例数
Source： 5.3.5.2.2 PEGINVERA 試験総括報告書表 14.2.4.1, 14.2.5.1

血液学的奏効を達成するまでの期間を表 2.7.3-16 に示す。

表 2.7.3-16 血液学的奏効を達成するまでの期間（PEGINVERA 試験）

		記述的解析（週）			
	解析対象集団	n	平均値 (SD)	Q1 / 中央値 / Q3	最小 / 最大
CHR を達成するまでの期間	FAS	27	55.3 (±57.71)	10 / 34 / 96	10 / 207
	HU 治療歴のある集団	16	44.4 (±44.17)	10 / 27 / 73	10 / 152
	HU 未治療の集団	11	71.2 (±72.58)	10 / 42 / 142	10 / 207
何らかの血液学的奏効を達成するまでの期間	FAS	41	22.4 (±26.34)	10 / 10 / 20	9 / 122
	HU 治療歴のある集団	28	19.3 (±19.03)	10 / 10 / 20	9 / 94
	HU 未治療の集団	13	28.9 (±37.82)	10 / 10 / 26	10 / 122
最良の血液学的奏効を達成するまでの期間	FAS	41	42.8 (±51.53)	10 / 11 / 63	9 / 207
	HU 治療歴のある集団	28	33.9 (±38.65)	10 / 11 / 40	9 / 152
	HU 未治療の集団	13	61.8 (±70.12)	10 / 11 / 122	10 / 207

		Kaplan-Meier 法による推定値（日）	
	解析対象集団	中央値	95%CI
CHR を達成するまでの期間	FAS	521	238～992
	HU 治療歴のある集団	439	70～1092
	HU 未治療の集団	521	238～ND
何らかの血液学的奏効を達成するまでの期間	FAS	71	70～77
	HU 治療歴のある集団	71	70～182
	HU 未治療の集団	73	70～82

Q1：25%点、Q3：75%点
Source： 5.3.5.2.2 PEGINVERA 試験総括報告書表 14.2.5.10、図 14.2.5.1.1.1～14.2.5.1.1.3, 14.2.5.1.2.1～14.2.5.1.2.3

(2) 分子遺伝学的奏効

JAK2 V617F 変異は全例（100%）に検出された。

最良の分子遺伝学的奏効（N＝42）は、CR 12 例（28.6%）、PR 19 例（45.2%）であり、奏効せず 11 例（26.2%）であった（表 2.7.3-17）。

表 2.7.3-17 最良の分子遺伝子学的奏効（PEGINVERA 試験）

解析対象集団	N/Nmiss	CR n (%)	PR n (%)	奏効せず n (%)
FAS	42/4	12 (28.6%)	19 (45.2%)	11 (26.2%)
HU 治療歴のある集団	13/3	4 (30.8%)	6 (46.2%)	3 (23.1%)
HU 未治療の集団	29/1	8 (27.6%)	13 (44.8%)	8 (27.6%)

Nmiss：データ欠測例数
Source：5.3.5.2.2 PEGINVERA 試験総括報告書 表 14.2.4.1, 14.2.5.2

分子遺伝学的奏効を達成するまでの期間を表 2.7.3-18 に示す。

表 2.7.3-18 分子遺伝学的奏効を達成するまでの期間（PEGINVERA 試験）

		記述的解析（週）			
	解析対象集団	n	平均値 (SD)	Q1 / 中央値 / Q3	最小 / 最大
CR を達成するまでの期間	FAS	12	81.4 (±43.35)	44 / 82 / 115	18 / 159
	HU 治療歴のある集団	8	86.2 (±45.73)	44 / 84 / 120	35 / 159
	HU 未治療の集団	4	71.8 (±42.73)	38 / 77 / 105	18 / 114
何らかの分子遺伝学的奏効を達成するまでの期間	FAS	31	43.7 (±39.36)	18 / 34 / 55	10 / 201
	HU 治療歴のある集団	21	43.5 (±43.62)	18 / 26 / 53	10 / 201
	HU 未治療の集団	10	44.3 (±30.60)	19 / 45 / 55	10 / 117
最良の分子遺伝学的奏効を達成するまでの期間	FAS	31	61.4 (±47.70)	20 / 45 / 97	10 / 201
	HU 治療歴のある集団	21	64.5 (±51.41)	21 / 50 / 83	11 / 201
	HU 未治療の集団	10	54.9 (±40.53)	19 / 45 / 97	10 / 117

		Kaplan-Meier 法による推定値（日）	
	解析対象集団	Q1 又は中央値	95%CI
CR を達成するまでの期間（Q1）	FAS	798	353～ND
	HU 治療歴のある集団	678	127～ND
	HU 未治療の集団	812	242～ND
何らかの分子遺伝学的奏効を達成するまでの期間（中央値）	FAS	259	182～383
	HU 治療歴のある集団	313	127～406
	HU 未治療の集団	245	135～540

Q1：25%点、Q3：75%点
Source：5.3.5.2.2 PEGINVERA 試験総括報告書 表 14.2.5.10、図 14.2.5.1.4.1～14.2.5.1.4.3, 14.2.5.1.5.1～14.2.5.1.5.3

(3) 投与間隔 2 週から 4 週への切替え

計 28 例が 4 週ごとの投与に切り替え（切替えまでの治験薬投与期間：中央値 93.4 週［Q1～Q3：63.6～115.5］）、試験を継続した（切替え後の治験薬投与期間：中央値 206.0 週［Q1～Q3：163.9～237.4］）。投与間隔 2 週から 4 週に切り替えた後も、血液学的奏効と分子遺伝学的奏効は持続した。

2.7.3.2.3 PROUD-PV 試験（海外第 Ⅲ 相）

306 例が SCR され、257 例が組み入れられた。254 例に治験薬が投与され、安全性解析対象集団、FAS に含まれた。このうち、229 例（90.2%）を PPS とした。

主要評価項目：12 ヵ月時（投与終了時）の疾患奏効率

12 ヵ月時の疾患奏効率は P1101 群 21.3%、HU 群 27.6%であり、12 ヵ月時では HU に対する P1101 の非劣性は検証されなかった（p = 0.2233［FAS］：表 2.7.3-19）。

表 2.7.3-19 非劣性検証：12 ヵ月時の疾患奏効率（PROUD-PV 試験）

解析対象集団 疾患奏効	P1101 群 n (%)	HU 群 n (%)	奏効率の差 (95% CI)	P 値 （非劣性検定）
FAS	N/Nmiss = 122/5	N/Nmiss = 123/4		
非奏効例	96 (78.69%)	89 (72.36%)	−6.57 (−17.23～4.09)	0.2233
奏効例	26 (21.31%)	34 (27.64%)		
PPS	N/Nmiss = 115/0	N/Nmiss = 114/0		
非奏効例	89 (77.39%)	81 (71.05%)	−6.28 (−17.49～4.92)	0.2353
奏効例	26 (22.61%)	33 (28.95%)		

Nmiss：データ欠測例数
Source： 5.3.5.1.1 PROUD-PV 試験総括報告書表 14.2.2.1

副次評価項目（他の評価項目を含む）：

12 ヵ月時の主な副次評価項目（他の評価項目を含む）の成績を表 2.7.3-20 に示す。

HU 群で HCT のより早い奏効を示したものの、両群共に 12 週時以降の血液学的パラメータ（HCT、WBC、PLT）はコントロール良好であった。12 ヵ月時の HCT、WBC、PLT の測定値、ベースラインからの変化量、血液学的パラメータの奏効率は、両群で同程度であった。

JAK2 V617F アレルバーデン値は投与期間中に両群共に減少したが、両群間に有意な差は認められなかった。ベースラインからの変化量は両群共に明らかに減少した。同様の傾向が分子遺伝学的奏効で認められた。分子遺伝学的奏効の改善傾向は、P1101 群で 26 週時から投与終了時まで認められた（P1101 群 +10%、HU 群 −0.7%）。

導入期（12 週時までの漸増期）の 1 例あたりの平均瀉血回数は、P1101 群 0.17 回（範囲 0～2）、HU 群 0.21 回（範囲 0～2）と両群で同程度であり、瀉血回数は投与期間と共に減少した。HCT 奏効の遅延に伴い、導入期後の 1 例あたりの平均瀉血回数は、HU 群（範囲 0.02～0.09）よりも P1101 群（範囲 0.08～0.18）で多かった。

有効用量レベルへの到達期間（プラトー用量［中央値］）は両群間に差がみられたが、疾患奏効を達成するまでの期間の差を反映している可能性がある。P1101 群での最大プラトー用量（中央値）レベルへの到達（= 漸増期の終了時期）は HU 群から 20 週遅かった（28 週時 vs 8 週時）。

表 2.7.3-20 12 ヵ月時の主な副次評価項目（他の評価項目を含む）の成績（PROUD-PV 試験）

	P1101 群 N = 127		HU 群 N = 127
血液学的パラメータの奏効率			
HCT	54.8%		60.3%
		p = 0.3599	
WBC	78.2%		80.2%
		p = 0.6982	

PLT	74.8%		73.4%
		p = 0.8213	
血液学的パラメータ（中央値）			
HCT (%)	44.0		42.8
ベースラインからの変化量	−5.7		−6.7
		p = 0.5296	
WBC (× 10^9/L)	5.5		5.7
ベースラインからの変化量	−5.5		−5.3
		p = 0.7351	
PLT (× 10^9/L)	220		262
ベースラインからの変化量	−285		−189
		p = 0.0286	
分子遺伝学的奏効率	34.2%		42.3%
		p = 0.1909	
JAK2 V617F アレルバーデン値（中央値）	25.5%		19.1%
		p = 0.0736	
ベースラインからの変化量	−11.4%		−13.3%

Source：5.3.5.1.1 PROUD-PV 試験総括報告書 表 14.2.6.1, 14.2.8.1.2, 14.2.8.2, 14.2.8.3, 14.2.9.1.1, 14.2.9.1.2, 14.2.9.2.1, 14.2.9.2.2, 14.2.9.3.1, 14.2.9.3.2, 14.2.9.5.1

2.7.3.2.4 CONTINUATION-PV 試験（海外第 IIIb 相：5.3.5.1.2）

PROUD-PV 試験完了例のうち CONTINUATION-PV 試験への移行率は、全体で 78.8%（171/217）であった（P1101 群 89.6%［95/106］、HU 群 68.5%［76/111］）。

主要評価項目：疾患奏効率

36 ヵ月時の解析では、主要評価項目である疾患奏効は以下の 2 つを定義した。

1) CHR（最終瀉血後 3 ヵ月瀉血なしで HCT <45%、PLT <400 × 10^9/L、WBC <10 × 10^9/L）及び脾臓サイズ正常（脾臓サイズ長径：女性 ≤12 cm、男性 ≤13 cm）
2) CHR 及び疾患に関連する徴候（臨床的に重大な脾腫）・症状（微小血管障害、そう痒、頭痛）の回復か臨床的改善（又は両方）

また、追加の疾患奏効として、以下の 2 つを定義した。

3) CHR
4) CHR 及び疾患に関連する徴候（脾臓サイズ長径 >17 cm）・症状の回復か臨床的改善（又は両方）

全 4 つに定義した疾患奏効率は両群の投与 3 年目（24～36 ヵ月時）で安定し、この傾向は P1101 群で疾患奏効率が大幅に増加し、BAT 群で減少した 12～24 ヵ月時とは対照的であった。

(1) CHR 及び脾臓サイズ正常：定義 1

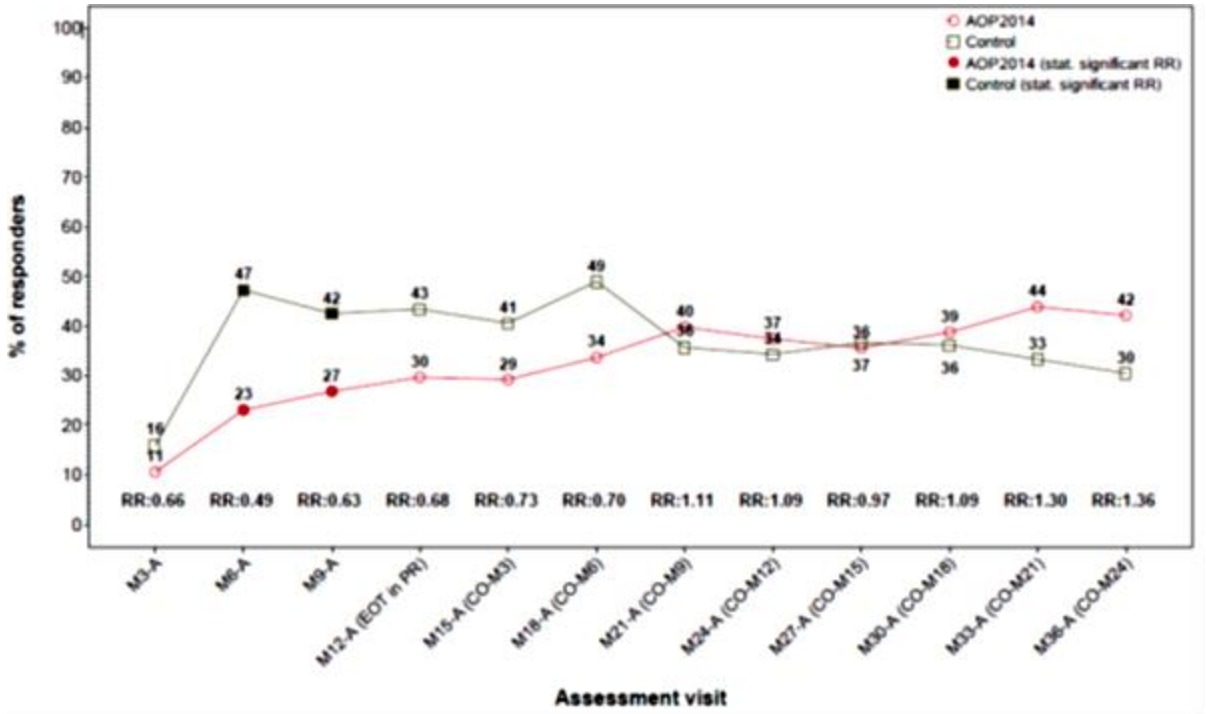
36 ヵ月時の疾患奏効率（CHR 及び脾臓サイズ正常：定義 1）は、P1101 群 42.2%、BAT 群 30.4%、両群の奏効率の比（RR）は 1.36（95%CI, 0.89～2.07）であった（表 2.7.3-21、図 2.7.3-2）。P1101 群での 36 ヵ月時の非奏効（n = 52）の主な理由は、脾臓サイズ異常単独での該当が非奏効例の 46.2%（24/52）を占め、他の基準を含む該当が 15.4%（8/52）であった。

表 2.7.3-21 各評価時の疾患奏効率（CHR 及び脾臓サイズ正常）：FAS
（CONTINUATION-PV 試験［36 ヵ月時解析対象集団］）

評価時*	P1101 群 (N = 95)		BAT 群 (N = 76)		RR (95% CI)	P 値
	N/Nmiss	奏効例数 (%)	N/Nmiss	奏効例数 (%)		
12 ヵ月時	91/4	27 (29.67%)	76/0	33 (43.42%)	0.68 (0.45～1.03)	0.0660
24 ヵ月時	91/4	34 (37.36%)	67/9	23 (34.33%)	1.09 (0.72～1.65)	0.6752
36 ヵ月時	90/5	38 (42.22%)	69/7	21 (30.43%)	1.36 (0.89～2.07)	0.1591

*12 ヵ月時：PROUD-PV 試験の投与終了時（12 ヵ月時）、24、36 ヵ月時：CONTINUATION-PV 試験の 12、24 ヵ月時
Nmiss：データ欠測例数、RR：両群の奏効率の比（P1101 群／BAT 群）
Source：5.3.5.1.2-2 CONTINUATION-PV 試験総括報告書［36 ヵ月時］ 表 14.2.2.1.1-1

図 2.7.3-2 疾患奏効率（CHR 及び脾臓サイズ正常）の推移：FAS
（CONTINUATION-PV 試験［36 ヵ月時解析対象集団］）



AOP2014－P1101 群；Control－BAT 群
RR：両群の奏効率の比（P1101 群／BAT 群）
Source：5.3.5.1.2-2 CONTINUATION-PV 試験総括報告書［36 ヵ月時］ 図 14.2.2.1.1.1-1

(2) CHR 及び疾患に関連する徴候（臨床的に重大な脾腫：治験責任医師による判断）・症状の回復か臨床的改善（又は両方）：定義 2

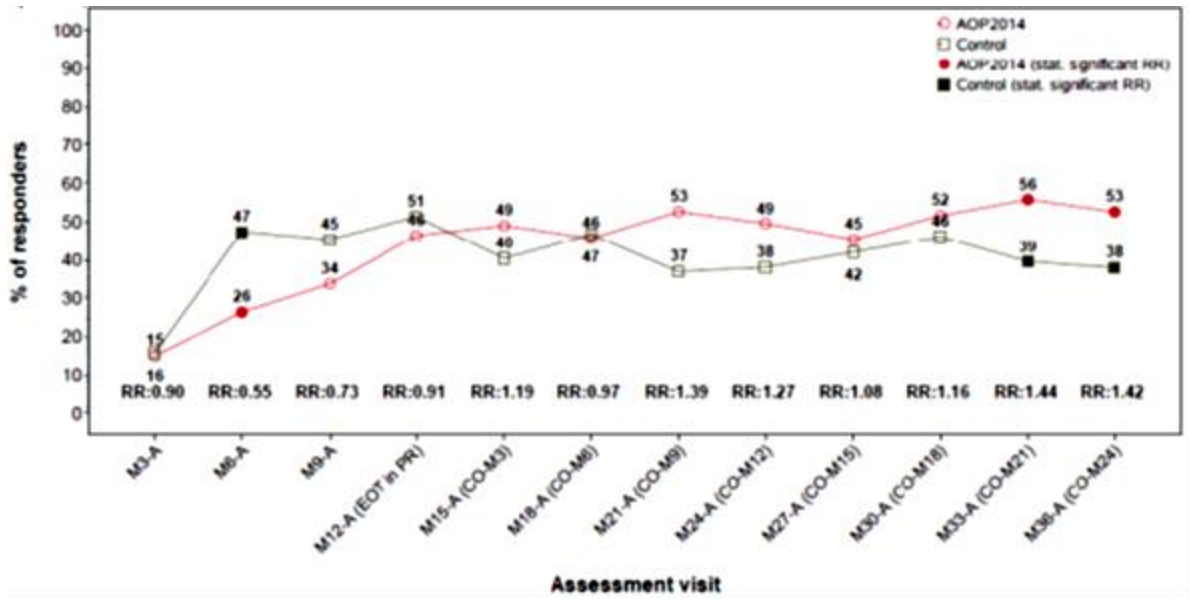
36 ヵ月時の疾患奏効率（定義 2）は、P1101 群 52.6%、BAT 群 37.8%、RR 1.42（95%CI, 1.01～2.00）であった（表 2.7.3-22、図 2.7.3-3）。

表 2.7.3-22 各評価時の疾患奏効率（CHR 及び疾患負荷の改善）：FAS
（CONTINUATION-PV 試験［36 ヵ月時解析対象集団］）

評価時*	P1101 群 (N = 95)		BAT 群 (N = 76)		RR (95% CI)	P 値
	N/Nmiss	奏効例数 (%)	N/Nmiss	奏効例数 (%)		
12 ヵ月時	95/0	44 (46.32%)	76/0	39 (51.32%)	0.91 (0.67～1.23)	0.5245
24 ヵ月時	95/0	47 (49.47%)	71/5	27 (38.03%)	1.27 (0.89～1.81)	0.1832
36 ヵ月時	95/0	50 (52.63%)	74/2	28 (37.84%)	1.42 (1.01～2.00)	0.0437

*12 ヵ月時：PROUD-PV 試験の投与終了時（12 ヵ月時）、24、36 ヵ月時：CONTINUATION-PV 試験の 12、24 ヵ月時
Nmiss：データ欠測例数、RR：両群の奏効率の比（P1101 群／BAT 群）
Source：Module 5.3.5.1.2-2 CONTINUATION-PV 試験総括報告書［36 ヵ月時］ 表 14.2.2.1.2-1

図 2.7.3-3 疾患奏効率（CHR 及び疾患負荷の改善）の推移：FAS
（CONTINUATION-PV 試験［36 ヵ月時解析対象集団］）



AOP2014－P1101 群；Control－BAT 群
RR：両群の奏効率の比（P1101 群／BAT 群）
Source：Module 5.3.5.1.2-2 CONTINUATION-PV 試験総括報告書［36 ヵ月時］ 図 14.2.2.1.2.1-1

(3) CHR：定義 3

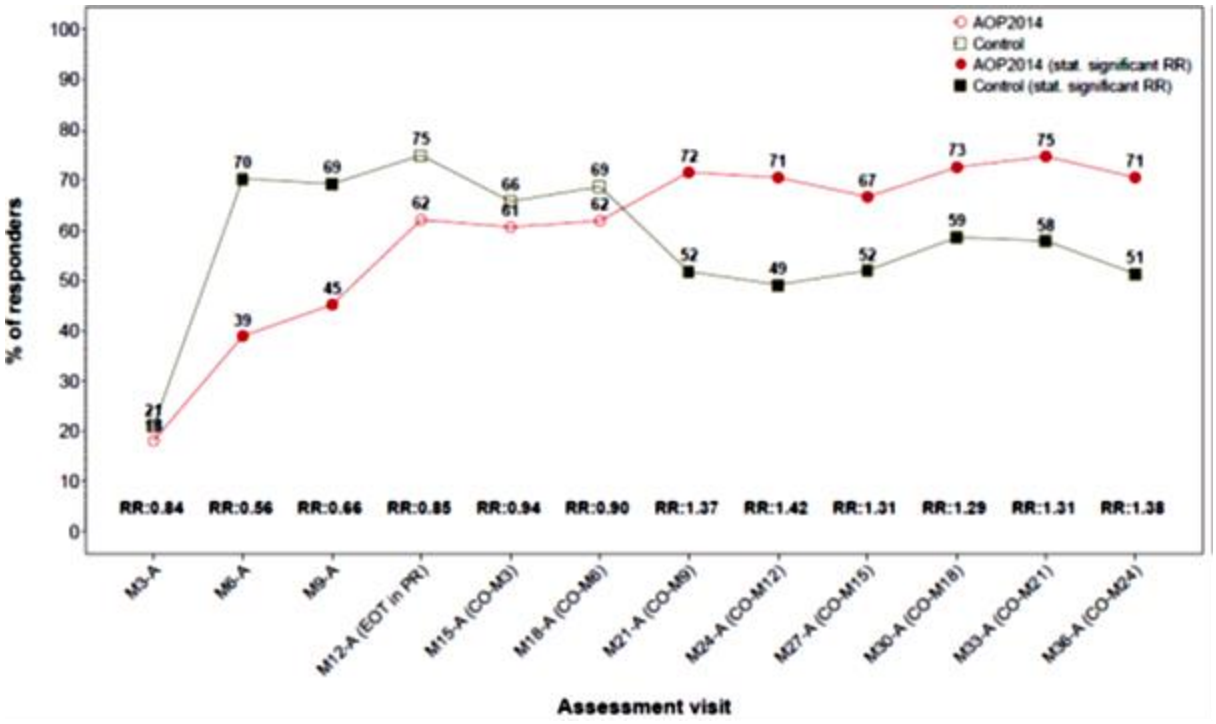
36 ヵ月時の疾患奏効率（CHR：定義 3）は、P1101 群 70.5%、BAT 群 51.4%、RR 1.38（95%CI, 1.07～1.79）であった（表 2.7.3-23、図 2.7.3-4）。

表 2.7.3-23 各評価時の疾患奏効率（CHR）：FAS
（CONTINUATION-PV 試験［36 ヵ月時解析対象集団］）

評価時*	P1101 群 (N = 95)		BAT 群 (N = 76)		RR (95% CI)	P 値
	N/Nmiss	奏効例数 (%)	N/Nmiss	奏効例数 (%)		
12 ヵ月時	95/0	59 (62.11%)	76/0	57 (75.00%)	0.85 (0.70～1.04)	0.1201
24 ヵ月時	95/0	67 (70.53%)	67/9	33 (49.25%)	1.42 (1.08～1.86)	0.0111
36 ヵ月時	95/0	67 (70.53%)	74/2	38 (51.35%)	1.38 (1.07～1.79)	0.0122

*12 ヵ月時：PROUD-PV 試験の投与終了時（12 ヵ月時）、24、36 ヵ月時：CONTINUATION-PV 試験の 12、24 ヵ月時
Nmiss：データ欠測例数、RR：両群の奏効率の比（P1101 群／BAT 群）
Source： 5.3.5.1.2-2 CONTINUATION-PV 試験総括報告書［36 ヵ月時］ 表 14.2.2.2.1-1

図 2.7.3-4 疾患奏効率（CHR）の推移：FAS
（CONTINUATION-PV 試験［36 ヵ月時解析対象集団］）



AOP2014－P1101 群；Control－BAT 群
RR：両群の奏効率の比（P1101 群／BAT 群）
Source： 5.3.5.1.2-2 CONTINUATION-PV 試験総括報告書［36 ヵ月時］ 図 14.2.2.2.1.1-1

(4) CHR 及び疾患に関連する徴候（脾臓サイズ長径 >17 cm と定義した臨床的に重大な脾腫）・症状の回復か臨床的改善（又は両方）：定義 4

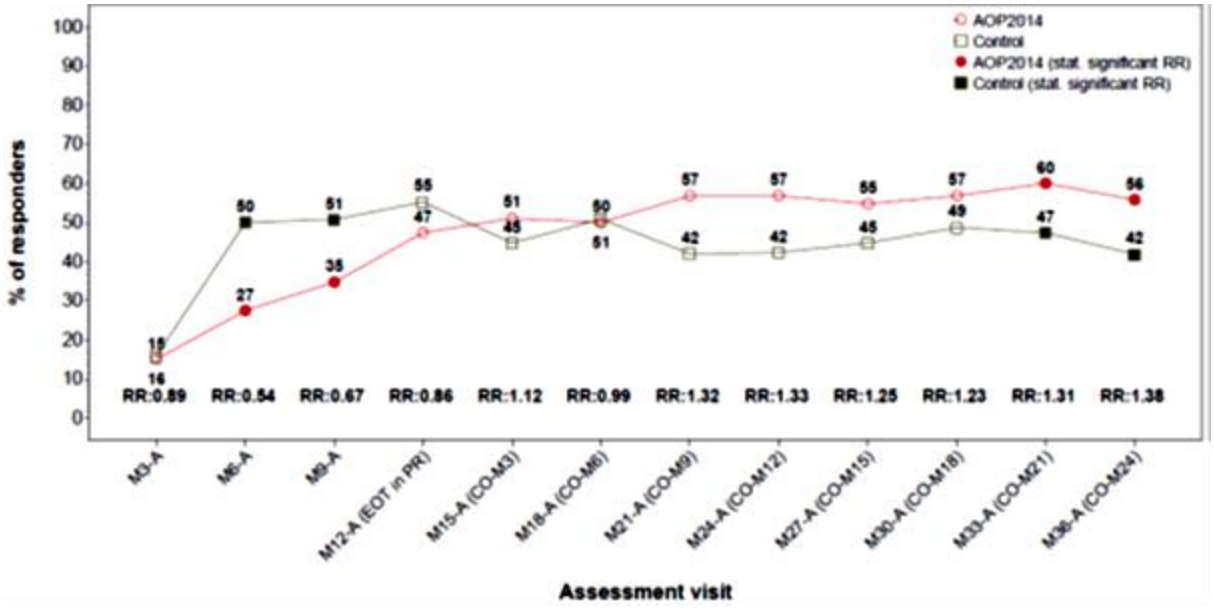
36 ヵ月時の疾患奏効率（定義 4）は、P1101 群 55.8%、BAT 群 41.9%、RR 1.38（95%CI, 1.01～1.89）であった（表 2.7.3-24、図 2.7.3-5）。

表 2.7.3-24 各評価時の疾患奏効率（CHR 及び疾患負荷［脾腫長径 >17 cm］の改善）：FAS（CONTINUATION-PV 試験［36 ヵ月時解析対象集団］）

評価時*	P1101 群 (N = 95)		BAT 群 (N = 76)		RR (95% CI)	P 値
	N/Nmiss	奏効例数 (%)	N/Nmiss	奏効例数 (%)		
12 ヵ月時	95/0	45 (47.37%)	76/0	42 (55.26%)	0.86 (0.65～1.14)	0.2953
24 ヵ月時	95/0	54 (56.84%)	71/5	30 (42.25%)	1.33 (0.98～1.81)	0.0704
36 ヵ月時	95/0	53 (55.79%)	74/2	31 (41.89%)	1.38 (1.01～1.89)	0.0444

*12 ヵ月時：PROUD-PV 試験の投与終了時（12 ヵ月時）、24、36 ヵ月時：CONTINUATION-PV 試験の 12、24 ヵ月時
Nmiss：データ欠測例数、RR：両群の奏効率の比（P1101 群／BAT 群）
Source：5.3.5.1.2-2 CONTINUATION-PV 試験総括報告書［36 ヵ月時］ 表 14.2.2.2.2-1

図 2.7.3-5 疾患奏効率（CHR 及び疾患負荷［脾腫長径 >17 cm］の改善）の推移：FAS（CONTINUATION-PV 試験［36 ヵ月時解析対象集団］）



AOP2014－P1101 群；Control－BAT 群
RR：両群の奏効率の比（P1101 群／BAT 群）
Source：5.3.5.1.2-2 CONTINUATION-PV 試験総括報告書［36 ヵ月時］ 図 14.2.2.2.2.1-1

副次評価項目：

(1) 分子遺伝学的奏効

36 ヵ月時の JAK2 V617F アレルバーデン平均値は P1101 群が 16.6%、BAT 群が 42.5%であった（表 2.7.3-25）。BAT 群の JAK2 V617F アレルバーデン平均値は、最初ベースラインから 12 ヵ月時まで減少したが、その後 24 ヵ月時まで増加し、36 ヵ月時まで更に増加した。対照的に P1101 群では、JAK2 V617F アレルバーデン平均値がベースラインから 24 ヵ月時まで減少し、36 ヵ月時まで一定であった。

表 2.7.3-25 JAK2 V617F アレルバーデン値及びベースラインからの変化量（%）：FAS
（CONTINUATION-PV 試験［36 ヵ月時解析対象集団］）

評価時*	P1101 群				BAT群				P 値**
	n	平均値 (SD)	中央値	ベースラインからの変化量	n	平均値 (SD)	中央値	ベースラインからの変化量	
ベースライン (Day 0)	94	42.8 (±23.40)	37.3	—	74	42.9 (±23.01)	38.1	—	—
12 ヵ月時	92	30.1 (±23.03)	23.7	−12.13 (±17.04)	74	24.4 (±20.56)	18.2	−18.68 (±20.96)	0.0102
24 ヵ月時	73	18.5 (±17.09)	14.3	−24.59 (±22.07)	36	33.7 (±22.62)	28.3	−10.42 (±24.13)	0.0004
36 ヵ月時	71	16.6 (±18.22)	9.5	−25.43 (±24.39)	31	42.5 (±27.03)	42.3	0.34 (±20.67)	<0.0001

*12 ヵ月時：PROUD-PV 試験の投与終了時（12 ヵ月時）、24、36 ヵ月時：CONTINUATION-PV 試験の 12、24 ヵ月時
**群間差の P 値は、ベースライン値、層別グループ、性で調整した反復測定混合モデルを用いて算出した。
Source：5.3.5.1.2-2 CONTINUATION-PV 試験総括報告書［36 ヵ月時］表 14.2.4.6.1.1, 14.2.4.6.1.2

36 ヵ月時の CR 例は、両群共に認められなかった。

36 ヵ月時の分子遺伝学的奏効率は、P1101 群 58.5%（48/82）、BAT 群 22.2%（8/36）、RR 2.44（95%CI, 1.31～4.55）でった（表 2.7.3-26）。P1101 群では、奏効率が 12 → 24 ヵ月時で増加し（42.9% → 69.6%）、36 ヵ月時に減少した（→58.5%）。BAT 群では、奏効率が 12 → 24 ヵ月時（49.3% → 26.3%）、24 → 36 ヵ月時で減少した（→22.2%）。

表 2.7.3-26 各評価時の分子遺伝学的奏効率：FAS
（CONTINUATION-PV 試験［36 ヵ月時解析対象集団］）

評価時*	P1101 群 (N = 95)		BAT 群 (N = 76)		RR (95% CI)	P 値
	N/Nmiss	奏効例数 (%)	N/Nmiss	奏効例数 (%)		
12 ヵ月時	91/4	39 (42.86%)	73/3	36 (49.32%)	0.85 (0.62～1.18)	0.3408
24 ヵ月時	79/16	55 (69.62%)	38/38	10 (26.32%)	2.39 (1.39～4.08)	0.0015
36 ヵ月時	82/13	48 (58.54%)	36/40	8 (22.22%)	2.44 (1.31～4.55)	0.0052

*12 ヵ月時：PROUD-PV 試験の投与終了時（12 ヵ月時）、24、36 ヵ月時：CONTINUATION-PV 試験の 12、24 ヵ月時
Nmiss：データ欠測例数、RR：両群の奏効率の比（P1101 群／BAT 群）
Source：5.3.5.1.2-2 CONTINUATION-PV 試験総括報告書［36 ヵ月時］表 14.2.4.6.3

(2) その他の評価項目

36 ヵ月時の主な副次評価項目の成績を表 2.7.3-27 に示す。

表 2.7.3-27 36 ヵ月時の主な副次評価項目の成績：FAS
（CONTINUATION-PV 試験［36 ヵ月時解析対象集団］）

	P1101 群 N = 95	BAT 群 N = 76
血液学的パラメータ（中央値）		
HCT (%)	40.0	42.3
ベースラインからの変化量	−2.2	−0.3
	p = 0.0004	
WBC ($\times 10^9$/L)	4.8	6.4
ベースラインからの変化量	−6.1	−4.5
	p <0.0001	
PLT ($\times 10^9$/L)	182	287
ベースラインからの変化量	−259	−176
	p <0.0001	
RBC ($\times 10^{12}$/L)	4.7	4.1
ベースラインからの変化量	−0.7	−1.1
	p <0.0001	
脾臓サイズ（cm, 中央値）	12.4	12.6
QOL（EQ-5D-3L 質問票による）：ベースラインからの変化量		
総スコア (平均値±SD)	−0.0 (±1.14)	0.1 (±1.47)
視覚アナログ尺度 (VAS, 平均値±SD)	1.6 (±12.96)	1.2 (±14.42)
前回評価時以降に瀉血を要した症例の割合	14.5%	10.3%
RR (95%CI)	1.45 (0.61～3.49)	
	p = 0.4017	
奏効達成までの期間（ヵ月, 中央値）*	9～18	6～8
疾患奏効持続率		
投与 3 年目（24～36 ヵ月時）	70.5%	46.1%
RR (95%CI)	1.55 (1.19～2.02)	
	p = 0.0011	
全期間	38.9%	14.5%
CHR 持続期間（脾臓サイズ条件なし）		
25%点（ヵ月）	15.3	6
HR (95%CI)	0.37 (0.23～0.60)	
	p <0.0001	
無増悪期間（試験期間に対する無増悪日数の割合）*	23.7%～53.1%	22.2%～45.8%

*各疾患奏効の定義により数値が異なる
RR：両群の奏効率の比（P1101 群／BAT 群）、HR：奏効消失のハザード比
Source：5.3.5.1.2-2 CONTINUATION-PV 試験総括報告書［36 ヵ月時］表 14.2.4.1.1.1.1, 14.2.4.1.1.2.1, 14.2.4.2.1.1.1, 14.2.4.2.1.2.1, 14.2.4.3.1.1.1, 14.2.4.3.1.2.1, 14.2.4.4.5.1, 14.2.4.5.1.1.1, 14.2.4.5.1.2.1, 14.3.2.2.11.1, 14.3.2.2.11.2, 14.2.5.1.3.1, 14.2.5.2.3.1, 14.2.6.2.1.1, 14.2.6.2.2.1, 14.2.6.2.3.1, 14.2.6.2.4.1, 14.2.7.2.1.1, 14.2.7.2.2.1, 14.2.7.2.3.1, 14.2.7.2.4.1 , 14.2.8.1.1

2.7.3.2.5 PEN-PV 試験（海外第 Ⅲ 相：5.3.5.2.3）

有効性の副次評価項目とした各項目の成績は以下のとおりであり、臨床的有効性の持続が確認された。

- 疾患奏効率（血液学的奏効を達成かつ脾臓サイズ正常）は、試験開始時が 44.1%、試験終了時が 48.6%であり、試験期間中の 12 週間持続した。血液学的奏効率（脾臓基準なし）は、試験開始時が 72.2%、試験終了時が 75.0%であった。

- 試験期間中の 12 週間に瀉血した症例の割合は 16.7%（6/36）であり、先行した PROUD-PV 試験の 40～52 週時の割合（27.8%［10/36］）よりも低かった。

- 血液学的パラメータ（HCT、RBC、WBC、PLT）と脾臓サイズの平均値は、試験期間（12 週間）を通じて一定であり、ベースラインからの経時的な変化量は小さかった。

- 全体的に、P1101 自己注射用プレフィルドペン使用により、有効性は試験期間中の 12 週間持続した。

2.7.3.3 全試験を通しての結果の比較と解析

国内外で実施した 5 試験のうち、海外 2 試験（第 IIIb 相 CONTINUATION-PV 試験、第 III 相 PEN-PV 試験）は先行試験からの継続試験又は移行試験であった。また、海外第 I／II 相 PEGINVERA 試験は 2 ステージで構成され、ステージ I からステージ II に組み入れられた 25 例は既に P1101 を投与されており、P1101 未治療例ではない。

したがって、1）P1101 未投与の PV 患者が組み入れられ、2）投与期間及び評価期間が 12 ヵ月間で同一、3）P1101 の投与方法（用量調整基準など）が同一、である国内外 2 試験（国内第 II 相 A19-201 試験、海外第 III 相 PROUD-PV 試験）を選定し、国内外患者での P1101 の有効性成績を本項で比較・考察する。

2.7.3.3.1 試験対象集団

2.7.3.3.1.1 選択／除外基準

国内第 II 相 A19-201 試験の対象患者は、男性又は女性、20 歳以上、WHO 2008 又は WHO 2016 の分類に基づき PV と診断された患者とした。

海外第 III 相 PROUD-PV 試験の対象患者は、男性又は女性、18 歳以上、WHO 2008 の分類に基づき PV と診断され、JAK2 V617F 変異の存在を必須とした。

両試験の選択／除外基準を表 2.7.3-28 に示す。

両試験での選択／除外基準の差異は、以下のとおりであった。

- A19-201 試験－除外基準「症候性脾腫を有する患者」：欧州での承認に合わせて追加した。
- 欧州では「症候性脾腫のない PV 患者に対する治療」として承認されているため、脾腫に関する基準は設けなかった。

両試験では、試験デザインの違い（HU 対照試験と単群試験）や組入れ基準の違いはあるものの、対象患者に大きな差異はないと考えられた。

なお、両試験の除外基準抵触者に対する P1101 の有効性は検討していないが、これらの患者は、自己免疫疾患を有する患者やコントロール不良の合併症を有する患者、劇症化する可能性がある全身性感染症患者など臨床的に重大な疾患を有している患者、又は投与データが存在しない妊婦など、臨床現場で本剤の慎重な投与を要する集団であるため、ベネフィットがリスクを上回らない限り、本剤の投与を避けるべき患者集団と考えられる。一方、P1101 の臨床試験に組み入れられた患者は、上述したリスクが低く、当該疾患の臨床上の懸念を考慮すると、本剤を積極的に投与すべき患者集団であり、市販後に P1101 の使用が予想される集団と相違はない。

したがって、P1101 の有効性を検討した集団と、市販後に P1101 の使用が予想される集団の間に大きな差異はないと考える。

表 2.7.3-28 選択／除外基準（A19-201 試験、PROUD-PV 試験）

	A19-201 試験（国内第 II 相）（5.3.5.2.1）	PROUD-PV 試験（海外第 III 相）（5.3.5.1.1）
選択基準		
年齢	同意取得時に 20 歳以上の男女	18 歳以上の男女
診断基準	WHO 2008 又は WHO 2016 の分類に従って PV と診断された患者	WHO 2008 の分類 [Barrbui T, 2011] に従って PV と診断された患者（主要疾患基準として JAK2 V617F 変異を有することを必須とした。）
HU 治療	現在の標準治療の適用が困難な PV 患者。HU 治療歴のある患者の場合は、HU に治療抵抗性であることが実証されている患者を除く（Barosi et al, 2010 ELN criteria [Barosi G, 2010]） - 若年層の患者（長期間の治療が想定される患者） - 低リスクに分類され、疾患に関連する症状、徴候（頭痛、浮動性めまい、そう痒症、寝汗、疲労、肢端紅痛症、視覚障害、閃輝暗点、早期満腹感、腹部膨満感）により、細胞減少治療が推奨される患者 - HU 治療歴のある患者で、HU 治療に不耐容であることが確認されている患者（Barosi et al, 2010 ELN criteria [Barosi G, 2010]） HU 治療歴がある場合は、SCR 時に HU 治療期間が累積 3 年未満の患者	HU で現在治療中又は治療歴のある患者で、以下の基準をすべて満たす患者： - ノンレスポンダー（主要評価項目の奏効条件で定義） - HU の累計投与期間：3 年未満 - 改訂された基準 [Barosi G, 2009] で定義された難治性又は不寛容な PV であることが記録で確認できない患者
細胞減少治療未治療	細胞減少治療歴のない患者について：細胞減少治療を要する PV で、ベースライン時に以下の基準を 1 つ以上満たす患者 - 1 回以上の主要な心血管 PV 関連事象の既往の記録がある - 瀉血に対する忍容性が不良（瀉血又はその処置に関連した有害事象が重大な悪影響を及ぼし、HCT <45%の維持を目的とした瀉血が制限される） - 頻回の瀉血（治験組入れ前 1 ヵ月に 2 回以上の瀉血）を要する - PLT が（投与開始前 1 ヵ月以内の 2 回の測定で）1000 $\times 10^9$/L 超 - 白血球増加症（WBC が投与開始前 1 ヵ月以内の 2 回の測定で 10 $\times 10^9$/L 超）が認められる - 疾患に関連する症状、徴候（頭痛、浮動性めまい、そう痒症、寝汗、疲労、肢端紅痛症、視覚障害、閃輝暗点、早期満腹感、腹部膨満感）が認められる	細胞減少治療歴のない患者では、細胞減少治療を要することが記録で確認できる患者（以下の 1 つ以上の基準を満たす患者） - 初回投与予定日に 60 歳超 - 主要な心血管系の PV 関連イベント（腹部の出血、PV 関連血栓塞栓性合併症を除く）を過去に少なくとも 1 回発現したことを記録されている患者 - 忍容性が低い患者（「患者に重大な悪影響を及ぼす瀉血／手順関連の有害事象を呈した患者」、「HCT <45%を維持するための瀉血が制限される患者」と定義）又は頻回の瀉血を要する患者（試験参加前 3 ヵ月以内に複数回の瀉血：各瀉血は HCT >45%から減少させるために実施するが、瀉血後 3 ヵ月間に HCT <45%に減少しなかった患者） - 進行性脾腫（触診可能な脾臓出現又はサイズ増加が確認できる脾腫に関連する症状発現［例：疼痛、早期満腹感など］）を有する患者 - （1 週以内に 2 回の測定で）PLT >1000 $\times 10^9$/L の患者 - 白血球増多症（1 週以内に 2 回の測定で WBC >10 $\times 10^9$/L）を有する患者 *［除外基準 1］* *3 年未満の HU 治療を除き、本試験組入れ前に全身性の細胞減少治療を受けた患者*

表 2.7.3-28 選択／除外基準（A19-201 試験、PROUD-PV 試験）（続き）

	A19-201 試験（国内第 II 相）	PROUD-PV 試験（海外第 III 相）
選択基準（続き）		
不安・抑うつ尺度（HADS）	HADS スコアが、不安と抑うつの両方のサブスケールで 0～7 の患者（HADS スコアがボーダーライン［スコアが 7 超 10 未満］の患者、又は治験責任医師の判断に基づき治療の必要性がある［ベネフィットがリスクより高いと想定される］患者には、IFNα 療法の適格性を確認するために、精神科専門医による評価を受ける）	HADS の両サブスケールでスコア 0～7 の患者 一方又は両方のサブスケールでスコア 8～10 の患者では、「IFNα の潜在的治療で発現した事象の臨床的重大性」を除外した精神学的評価で「適格」となる可能性がある。 *［除外基準 10］* *HADS のサブスケールのいずれか又は両方でスコア 11 以上の患者*
文書同意	患者（又は代諾者）から文書同意が得られ、本治験の要件を遵守する能力を有する患者	文書同意した患者
その他選択	- SCR 時に十分な肝機能を有する患者 ・ 総ビリルビン：基準範囲上限（ULN）の 1.5 倍以下 ・ PT-INR：ULN の 1.5 倍以下 ・ アルブミン：3.5/dL 超 ・ ALT：ULN の 2.0 倍以下 ・ AST：ULN の 2.0 倍以下 - SCR 時のヘモグロビン（HGB）：10 g/dL 以上 - SCR 時の好中球数：1500/μL 以上 - SCR 時の血清クレアチニン：ULN の 1.5 倍以下	
除外基準		
IFNα 使用歴	いずれかの適応症に対し IFNα 使用歴のある患者	過去に非ペグ IFNα 又はペグ IFNα を全身投与された患者
IFNα 禁忌	IFNα に対し禁忌又は IFNα に対する過敏症を有する患者	治験薬（ペグ IFN 又は HU）又はその賦形剤のいずれかに禁忌の患者
妊婦又は授乳婦／避妊	妊婦又は授乳婦（授乳中の女性が授乳を中断することで本試験に組み入れられることは不可） *［選択基準 11］* *男性、妊娠可能な女性及び閉経後 2 年未満のすべての女性は、治験薬の最終投与後 28 日まで、許容される避妊法を用いることに同意しなければならない。*	妊婦、授乳婦、有効な避妊手段を用いない男性 注：有効な避妊手段を用いない出産可能な女性*は試験対象としない *出産可能な女性：初潮を経験し、閉経後ではない女性又は恒久的な不妊手術（卵管閉塞、子宮摘出術、両側卵管切除術など）を受けていない女性
全身性感染症	全身症状を伴う活動性感染（例：SCR 時に、細菌感染、真菌感染、B 型肝炎ウイルス［HBV］、C 型肝炎ウイルス［HCV］又はヒト免疫不全ウイルス［HIV］感染）が認められる患者	全身性感染症（例：SCR 時の HBV、HCV、HIV）を有する患者

表 2.7.3-28 選択／除外基準（A19-201 試験、PROUD-PV 試験）（続き）

	A19-201 試験（国内第 II 相）	PROUD-PV 試験（海外第 III 相）
除外基準（続き）		
重度又は重篤な病態	- 治験責任医師が「治験参加に影響を及ぼす可能性がある」と判断する重度又は重篤な病態を伴う併存疾患を有する患者 - 治験責任医師が「治験の結果又は試験実施計画書遵守を損なう可能性がある」と判断する他の医学的状態にある患者 - コントロール不良の糖尿病患者（SCR 時の HbA1c：7%超）	試験参加を妨げる重大な疾患を罹患又は異常を呈する患者
自己免疫疾患	- 自己免疫性の甲状腺機能障害（甲状腺機能亢進症又は甲状腺機能低下症の臨床症状）又はその既往のある患者（ただし、IFN 治療が患者に悪影響を及ぼさないと考えられる、経口甲状腺ホルモン補充療法を受けている、当該障害の後期にあたる患者は除く） - 自己免疫疾患（例：肝炎、特発性血小板減少性紫斑病［ITP］、強皮症、乾癬、又は自己免疫性関節炎）の既往のある患者	- SCR 時又は過去に自己免疫疾患を有することが記録されている患者 - コントロール不良の甲状腺機能障害を有する患者 - SCR 時に抗サイログロブリン抗体、抗甲状腺ペルオキシダーゼ抗体（又はその両方）が陽性の患者
肺疾患	SCR 時に、臨床的に重要な肺浸潤、肺臓炎を有する患者、間質性肺疾患の既往のある患者	SCR 時に臨床的に重要な肺浸潤、肺炎、肺臓炎を有する患者
眼疾患	眼科専門医の評価に基づいて、重度の網膜症（例：サイトメガロウイルス［CMV］性網膜炎、黄斑変性）又は臨床的に意義のある眼疾患（糖尿病又は高血圧による）を有する患者	重度の網膜症（例：CMV 網膜炎、黄斑変性症）又は（糖尿病又は高血圧に伴う）臨床的に重要な眼疾患を有する患者
精神障害	- コントロール不良のうつ病を有する患者 - 自殺企図の既往がある又は SCR 時に自殺のリスクを有する患者	- 抗うつ薬治療を要するうつ病の既往のある患者又は現在うつ病を有する患者 - SCR 時に自殺リスクのある患者又は過去に自殺を企図した患者
臓器移植歴	主要臓器の移植歴のある患者	臓器移植歴のある患者
悪性腫瘍	過去 5 年間に悪性腫瘍（0 期慢性リンパ性白血病、基底細胞癌、扁平上皮癌、治癒したと考えられる表在性黒色腫を除く）の既往のある患者	過去 3 年以内に固形腫瘍及び血液がん（完全に切除され治癒したと考えられる子宮頸部上皮内がん、基底細胞癌、扁平上皮癌を除く）を含む悪性疾患の既往のある患者
他の治験薬	本試験の治験薬初回投与前 4 週以内に、他の治験薬か他の治験薬との合剤を使用した患者、又は過去に投与された他の治験薬の影響から未回復の患者	治験薬の初回投与前 6 週以内に他の治験薬を投与された患者、又は過去に他の治験薬を投与された際の影響が未回復の患者
乱用	過去 1 年以内のアルコール又は薬物乱用歴のある患者	過去 1 年以内にアルコール又は薬物乱用歴のある患者
その他除外	- 症候性脾腫が認められる患者 - PV 後の骨髄線維症（post-PV MF）、本態性血小板血症、又は PV 以外の骨髄増殖性腫瘍（MPN）の既往又は記録がある患者 - 過去 3 ヵ月以内に、末梢血中に芽球を認めた患者	- 腹部に PV に関連する血栓塞栓性合併症（例：門脈血栓症、バッド・キアリ症候群）の既往のある患者、脾臓摘出歴のある患者（又はその両方） - 過去にコントロール不良の重度発作障害を有した患者 - SCR 時に白血球減少症を有する患者 - SCR 時に血小板減少症を有する患者

Source： 5.3.5.2.1 A19-201 試験総括報告書 9.3.1、9.3.2 章；5.3.5.1.1 PROUD-PV 試験総括報告書 9.3.1、9.3.2 章

2.7.3.3.1.2 人口統計学的及び他の基準値の特性の比較

全体として、A19-201 試験の人口統計学的特性は PROUD-PV 試験と比べて、年齢が若く、軽量、低身長であり、白人とアジア人の体格差に起因すると考えられる（表 2.7.3-29）。また、A19-201 試験の基準値の特性は PROUD-PV 試験と比べて、WBC、PLT、JAK2 V617F アレルバーデン値が高かった。

表 2.7.3-29 人口統計学的及び他の基準値の特性（A19-201 試験、PROUD-PV 試験）

		A19-201 試験（国内第 II 相）	PROUD-PV 試験（海外第 III 相）		
		P1101 投与 N = 29	P1101 群 N = 127	HU 群 N = 127	全体 N = 254
年齢 (歳)	n	29	127	127	254
	平均値 (SD)	53.2 (±11.59)	58.5 (±10.81)	57.9 (±13.10)	58.2 (±11.99)
	中央値	54	60	60	60
	最小 / 最大	26 / 72	30 / 85	21 / 81	21 / 85
性別 n (%)	女性	16 (55.2%)	68 (53.5%)	67 (52.8%)	135 (53.1%)
	男性	13 (44.8%)	59 (46.5%)	60 (47.2%)	119 (46.9%)
人種 n (%)	白人	0	127 (100%)	127 (100%)	254 (100%)
	アジア人	29 (100%)	0	0	0
体重 (kg)	n	25	127	127	254
	平均値 (SD)	56.7 (±9.18)	75.58 (±13.870)	76.64 (±14.564)	76.11 (±14.203)
	中央値	55.6	75.0	75.0	75.0
	最小 / 最大	44 / 77	48.6 / 125.0	50.0 / 117.0	48.6 / 125.0
身長 (cm)	n	25	127	127	254
	平均値 (SD)	162.7 (±9.78)	168.8 (±8.40)	169.7 (±9.32)	169.3 (±8.87)
	中央値	162.2	168	170	168.5
	最小 / 最大	147 / 185	149 / 188	145 / 195	145 / 195
HCT (%)	n	29	124	126	250
	平均値 (SD)	46.85 (±4.369)	49.54 (±5.431)	49.79 (±5.489)	49.67 (±5.451)
	中央値	46.6	49.6	49.45	49.55
	最小 / 最大	37.7 / 55.4	37.7 / 65.8	38.5 / 70.8	37.7 / 70.8
WBC (10^9/L)	n	29	124	125	249
	平均値 (SD)	17.07 (±8.824)	12.19 (±5.291)	12.56 (±5.177)	12.37 (±5.227)
	中央値	15.3	10.9	10.9	10.9
	最小 / 最大	4.3 / 33.4	4.6 / 32.9	4.9 / 30.1	4.6 / 32.9
PLT (10^9/L)	n	29	124	126	250
	平均値 (SD)	747.3 (±378.32)	556.7 (±256.96)	528.3 (±236.43)	542.4 (±246.74)
	中央値	640	506.5	466.5	490
	最小 / 最大	269 / 1781	149 / 1065	135 / 1065	135 / 1065
JAK2 V617F アレルバーデン値 (%)	n	27	126	125	251
	平均値 (SD)	72.2 (±23.30)	41.9 (±23.49)	42.8 (±24.14)	42.4 (±23.77)
	中央値	81.8	37.3	37.4	37.4
	最小 / 最大	23.6 / 98.3	0 / 95	0 / 90	0 / 95

Source： 5.3.5.2.1 A19-201 試験総括報告書 表 14.1.2.1.1, 14.2.3.1.1, 14.2.3.2.1, 14.2.3.3.1, 14.2.3.4.1； 5.3.5.1.1 PROUD-PV試験総括報告書 表 14.1.1.1

2.7.3.3.1.3　　試験の中止・脱落

全体的に、試験中止例の割合は PROUD-PV 試験に比べて A19-201 試験で低かった（表 2.7.3-30）。A19-201 試験での中止理由は、有害事象発現、同意撤回が各 1 例であり、PROUD-PV 試験の中止理由で最も多い又は 2 番目に多いものであった。

表 2.7.3-30 症例の内訳（A19-201 試験、PROUD-PV 試験）

	A19-201 試験（国内第 II 相）	PROUD-PV 試験（海外第 III 相）		
	P1101 投与	P1101 群	HU 群	全体
組入れ例数	32	127	130	257
投与例数	29	127	127	254
完了例数	27	106	111	217
中止例数	2	21	16	37
【中止理由】				
有害事象発現	1 (3.1%)	11 (8.7%)	3 (2.4%)	14 (5.5%)
同意撤回	1 (3.1%)	6 (4.7%)	5 (3.9%)	11 (4.3%)
試験管理上の理由	0	4 (3.1%)	1 (0.8%)	5 (2.0%)
効果不十分	0	0	2 (1.6%)	2 (0.8%)
その他	0	0	5 (3.9%)	5 (2.0%)

Source：5.3.5.2.1 A19-201 試験総括報告書 表 14.1.1.1；5.3.5.1.1 PROUD-PV 試験総括報告書 表 14.1.7.1, 14.1.7.4.1

2.7.3.3.2　　国内外 2 試験の結果の比較検討

以下の有効性評価項目は、同様の方法で A19-201 試験、PROUD-PV 試験で解析されている（表 2.7.3-31）。

表 2.7.3-31 2 試験共通の有効性評価項目

パラメータ	評価項目
血液学的評価	● CHR 率 ● 奏効達成までの期間 ● HCT、WBC、PLT のベースラインからの変化量
分子遺伝学的評価	● 分子遺伝学的奏効率 ● JAK2 V617F アレルバーデン値のベースラインからの変化量
臨床的評価	● 瀉血回数 ● 脾臓サイズのベースラインからの変化量

しかしながら、脾臓サイズの単位は両試験間で異なっており、両試験成績を比較、考察することは困難である。よって、本項では、残りのパラメータの成績を比較、考察する。

2.7.3.3.2.1 血液学的評価

CHR 率

12 週時の CHR 率は PROUD-PV 試験に比べて A19-201 試験で低値であり、52 週時の CHR 率は PROUD-PV 試験の P1101 群、HU 群に比べて A19-201 試験で高値であった（表 2.7.3-32）。

表 2.7.3-32 各評価時の CHR 率（A19-201 試験［ITT］、PROUD-PV 試験［FAS］）

		CHR 率			
		12 週時	24/26 週時	36/40 週時	52 週時
A19-201 試験（国内第 II 相）	P1101 投与 (N = 29)	3.45%	34.48%	31.03%	51.72%
PROUD-PV 試験（海外第 III 相）	P1101 群 (N = 127)	11.21%	31.15%	35.25%	43.09%
	HU 群 (N = 127)	15.32%	43.70%	38.14%	45.60%

Source： 5.3.5.2.1 A19-201 試験総括報告書 表 14.2.1.2.1；Module 5.3.5.1.1 PROUD-PV 試験総括報告書 表 14.2.3.1.3

25%の症例が CHR を達成するまでの期間（25%点）は両試験で同程度であったが、50%の症例が CHR を達成するまでの期間（中央値）は PROUD-PV 試験（約 9.0～9.3 ヵ月）に比べて A19-201 試験（11.9 ヵ月）で少し長かった（表 2.7.3-33）。

表 2.7.3-33 CHR 達成までの期間（A19-201 試験［ITT］、PROUD-PV 試験［FAS］）

	A19-201 試験（国内第 II 相） 単位：月	PROUD-PV 試験（海外第 III 相） 単位：日	
	P1101 投与 (N = 29)	P1101 群 (N = 127)	HU 群 (N = 127)
25%点 (95%CI)	5.50 (5.40～8.30)	182 (181～184)	181 (180～182)
中央値 (95%CI)	11.90 (5.50～12.00)	289 (279～364)	277 (182～363)
75%点 (95%CI)	― (12.00～)	369 (367～)	367 (364～378)

Source： 5.3.5.2.1 A19-201 試験総括報告書 表 14.2.2.2.1；5.3.5.1.1 PROUD-PV 試験総括報告書 表 14.2.4.2.1

HCT

HCT のベースライン値は、PROUD-PV 試験よりも A19-201 試験で低値であったが、A19-201 試験での 52 週時の HCT 値は、PROUD-PV 試験の P1101 群、HU 群と同程度であった（表 2.7.3-34）。

表 2.7.3-34 HCT のベースラインからの変化量
（A19-201 試験［ITT］、PROUD-PV 試験［FAS］）

		HCT (%、中央値)				
		ベースライン（SCR 時）	12 週時	24/26 週時	36/40 週時	52 週時
A19-201 試験（国内第 II 相）	P1101 投与 (N = 29)	46.6	44.8	44.1	44.3	43.3
		ベースラインからの変化量	−2.1	−2.0	−1.6	−3.5
PROUD-PV 試験（海外第 III 相）	P1101 群 (N = 127)	49.6	44.4	44.3	44.1	44.0
		ベースラインからの変化量	−5.0	−5.6	−6.1	−5.7
	HU 群 (N = 127)	49.5	42.0	42.8	42.9	42.8
		ベースラインからの変化量	−6.3	−6.6	−6.2	−6.7

Source： 5.3.5.2.1 A19-201 試験総括報告書 表 14.2.3.2.1；5.3.5.1.1 PROUD-PV 試験総括報告書 表 14.2.9.1.1, 14.2.9.1.2

WBC

WBC のベースライン値は、PROUD-PV 試験よりも A19-201 試験で高値であり、A19-201 試験の WBC 値は 12 週時以降、経時的に減少した（表 2.7.3-35）。A19-201 試験での 52 週時の WBC 値は、PROUD-PV 試験の両群よりも低値であった。

表 2.7.3-35 WBC のベースラインからの変化量
（A19-201 試験［ITT］、PROUD-PV 試験［FAS］）

		WBC (× 10^9/L、中央値)				
		ベースライン（SCR 時）	12 週時	24/26 週時	36/40 週時	52 週時
A19-201 試験（国内第 II 相）	P1101 投与 (N = 29)	15.3	6.5	5.5	5.1	4.5
		ベースラインからの変化量	−7.0	−9.5	−10.1	−10.3
PROUD-PV 試験（海外第 III 相）	P1101 群 (N = 127)	10.9	6.8	6.0	5.7	5.5
		ベースラインからの変化量	−4.3	−5.3	−5.2	−5.5
	HU 群 (N = 127)	10.9	6.2	6.0	6.0	5.7
		ベースラインからの変化量	−4.8	−5.4	−5.6	−5.3

Source： 5.3.5.2.1 A19-201 試験総括報告書 表 14.2.3.4.1；5.3.5.1.1 PROUD-PV 試験総括報告書 表 14.2.9.2.1, 14.2.9.2.2

PLT

PLT のベースライン値は、WBC と同様、PROUD-PV 試験よりも A19-201 試験で高値であり、A19-201 試験の PLT 値は経時的に減少した（表 2.7.3-36）。A19-201 試験での 52 週時の PLT 値は PROUD-PV 試験の P1101 群、HU 群と同程度であった。

表 2.7.3-36 PLT のベースラインからの変化量
（A19-201 試験［ITT］、PROUD-PV 試験［FAS］）

		PLT (× 10^9/L、中央値)				
		ベースライン（SCR 時）	12 週時	24/26 週時	36/40 週時	52 週時
A19-201 試験（国内第 II 相）	P1101 投与 (N = 29)	640	386	313	280	248
		ベースラインからの変化量	−180	−337	−378	−383
PROUD-PV 試験（海外第 III 相）	P1101 群 (N = 127)	507	350	261	234	220
		ベースラインからの変化量	−171	−235	−256	−285
	HU 群 (N = 127)	467	260	274	249	262
		ベースラインからの変化量	−202	−207	−219	−189

Source： 5.3.5.2.1 A19-201 試験総括報告書 表 14.2.3.3.1；5.3.5.1.1 PROUD-PV 試験総括報告書 表 14.2.9.3.1, 14.2.9.3.2

2.7.3.3.2.2 分子遺伝学的評価

分子遺伝学的奏効率

A19-201 試験では、分子遺伝学的奏効率が経時的に増加し、52 週時では PROUD-PV 試験の P1101 群に比べて高値を示し、HU 群と同程度であった（表 2.7.3-37）。

表 2.7.3-37 各評価時の分子遺伝学的奏効率（A19-201 試験［ITT］、PROUD-PV 試験［FAS］）

		分子遺伝学的奏効率			
		12 週時	24/26 週時	36/40 週時	52 週時
A19-201 試験（国内第 II 相）	P1101 投与 (N = 27)	7.41%	23.08%	26.92%	42.31%
PROUD-PV 試験（海外第 III 相）	P1101 群 (N = 127)	—	24.14%	—	34.15%
	HU 群 (N = 127)	—	42.98%	—	42.28%

Source：5.3.5.2.1 A19-201 試験総括報告書表 14.2.5.1；5.3.5.1.1 PROUD-PV 試験総括報告書表 14.2.6.1

JAK2 V617F アレルバーデン値

ベースライン時の JAK2 V617F アレルバーデン値は、PROUD-PV 試験より A19-201 試験で高値を示したものの、ベースラインからの変化量は両試験で同程度であった（表 2.7.3-38）。

表 2.7.3-38 JAK2 V617F アレルバーデン値のベースラインからの変化量
（A19-201 試験［ITT］、PROUD-PV 試験［FAS］）

		JAK2 V617F アレルバーデン値 (%、中央値)				
		ベースライン（SCR 時）	12 週時	24/26 週時	36/40 週時	52 週時
A19-201 試験（国内第 II 相）	P1101 投与 (N = 29)	81.80	74.70	73.29	67.19	52.47
		ベースラインからの変化量	−5.79	−7.77	−11.58	−11.62
PROUD-PV 試験（海外第 III 相）	P1101 群 (N = 127)	37.34	—	29.03	—	25.48
		ベースラインからの変化量	—	−6.66	—	−11.42
	HU 群 (N = 127)	37.37	—	19.97	—	19.05
		ベースラインからの変化量	—	−13.73	—	−13.25

Source：5.3.5.2.1 A19-201 試験総括報告書表 14.2.3.1.1；5.3.5.1.1 PROUD-PV 試験総括報告書表 14.2.9.5.1

2.7.3.3.2.3 臨床的評価

瀉血回数

ベースライン時での平均瀉血回数、瀉血を要した症例の割合は、PROUD-PV 試験より A19-201 試験で低値であり、A19-201 試験では P1101 の投与量がプラトーに達した 18 週時以降、瀉血回数が減少傾向にあった。しかしながら、52 週時点では、両試験間で同程度であった（表 2.7.3-39）。

表 2.7.3-39 瀉血回数の変動（A19-201 試験［ITT］、PROUD-PV 試験［FAS］）

			瀉血頻度 (回／症例)				
			ベースライン (0 週時)	12 週時	24/26 週時	36/40 週時	52 週時
A19-201 試験（国内第 II 相）	P1101 投与 (N = 29)	平均値	0.28	0.10	0.04	0.04	0.04
		n (%)	8 (27.6%)	3 (10.3%)	1 (3.7%)	1 (3.7%)	1 (3.7%)
PROUD-PV 試験（海外第 III 相）	P1101 群 (N = 127)	平均値	1.50	0.18	0.12	0.12	0.08
		n (%)	83 (65.4%)	21 (16.9%)	14 (11.9%)	13 (11.7%)	9 (8.5%)
	HU 群 (N = 127)	平均値	1.69	0.15	0.07	0.04	0.04
		n (%)	86 (67.7%)	18 (14.8%)	8 (7.0%)	4 (3.5%)	4 (3.6%)

n (%)：瀉血実施例数（%）
Source：5.3.5.2.1 A19-201 試験総括報告書表 14.2.4.1；5.3.5.1.1 PROUD-PV 試験総括報告書表 14.2.5.1.1

2.7.3.3.2.4 国内外 2 試験の有効性成績の比較に関するまとめ

全体的に、A19-201 試験での血液学的、分子遺伝学的、臨床的パラメータの各評価項目の成績は、PROUD-PV試験のP1101群の成績と同程度かそれ以上の良好なものであった（表 2.7.3-40）。

表 2.7.3-40 12 ヵ月時（投与終了時）の有効性成績の比較
（A19-201 試験［ITT］、PROUD-PV 試験［FAS］）

	A19-201 試験（国内第 II 相）	PROUD-PV 試験（海外第 III 相）	
	P1101 投与 (N = 29)	P1101 群 (N = 127)	HU 群 (N = 127)
血液学的パラメータ			
CHR 率	51.72%	43.09%	45.60%
HCT (%, 中央値)	43.3	44.0	42.8
ベースラインからの変化量	−3.5	−5.7	−6.7
WBC ($\times 10^9$/L, 中央値)	4.5	5.5	5.7
ベースラインからの変化量	−10.3	−5.5	−5.3
PLT ($\times 10^9$/L, 中央値)	248	220	262
ベースラインからの変化量	−383	−285	−189
分子遺伝学的パラメータ			
分子遺伝学的奏効率	42.31%*	34.15%	42.28%
JAK2 V617F アレルバーデン値 (中央値)	52.47%	25.48%	19.05%
ベースラインからの変化量	−11.62%	−11.42%	−13.25%
臨床的パラメータ			
瀉血回数			
平均瀉血頻度 (回 / 症例)	0.04	0.08	0.04
瀉血実施例数 (n, [%])	1 (3.7%)	9 (8.5%)	4 (3.6%)

*：N = 27

Source：5.3.5.2.1 A19-201 試験総括報告書 表 14.2.1.2.1, 14.2.3.1.1, 14.2.3.2.1, 14.2.3.3.1, 14.2.3.4.1, 14.2.4.1, 14.2.5.1；5.3.5.1.1 PROUD-PV 試験総括報告書 表 14.2.3.1.3, 14.2.5.1.1, 14.2.6.1, 14.2.9.1.1, 14.2.9.1.2, 14.2.9.2.1, 14.2.9.2.2, 14.2.9.3.1, 14.2.9.3.2, 14.2.9.5.1

以上より、国内外の試験間で有効性の成績に大きな差異はなく、海外試験成績と同様に、日本人 PV 患者でも P1101 の有効性は良好であると考えられた。

2.7.3.3.3 部分集団における結果の比較

60 歳以上の PV 患者は高リスク患者と定義されている [Tefferi A, 2005]。また、HU 前治療の有無は P1101 の有効性に影響を及ぼす可能性がある。したがって、国内で実施した A19-201 試験では、年齢別、HU前治療の有無別に CHR 率をサブグループ解析し、本項では、その成績を示す。

2.7.3.3.3.1 年齢別：60 歳未満／60 歳以上（A19-201 試験：国内第 Ⅱ 相）

中央検査測定の結果、CHR 率は 60 歳未満の集団、60 歳以上の集団で同程度であった（27.27% vs. 28.57%：表 2.7.3-41）。また、各医療機関での測定で算出した CHR 率は、両年齢層の集団で大きな差異は認められなかった（50.00% vs. 42.86%：表 2.7.3-41）。したがって、年齢は P1101 の有効性に大きな影響を及ぼさないと考えられた。

表 2.7.3-41 9、12 ヵ月時の両時点で CHR を達成した症例の割合：年齢別
（A19-201 試験：ITT）

		N = 29	
		60 歳未満 (n = 22)	60 歳以上 (n = 7)
CHR 率（中央検査測定）	n (%)	6 (27.27%)	2 (28.57%)
	95%CI	10.73～50.22	3.67～70.96
CHR 率（各医療機関での測定）	n (%)	11 (50.00%)	3 (42.86%)
	95%CI	28.22～71.78	9.90～81.59

Source：5.3.5.2.1 A19-201 試験総括報告書表 14.2.1.3.3

2.7.3.3.3.2 HU 前治療の有無別（A19-201 試験：国内第 Ⅱ 相）

HU 前治療の有無別に CHR 率（中央検査測定）を解析した結果、HU 前治療「有」の集団に比べて HU 前治療「無」の集団で CHR 率が高値であった（20.00% vs. 35.71%：表 2.7.3-42）。しかしながら、この差異は奏効例 2 例分のみの差であり、また各医療機関での測定で算出した CHR 率は、両集団で同程度であった（46.67% vs. 50.00%：表 2.7.3-42）。したがって、HU 前治療の有無は P1101 の有効性に大きな影響を及ぼさないと考えられた。

表 2.7.3-42 9、12 ヵ月時の両時点で CHR を達成した症例の割合：HU 前治療の有無別
（A19-201 試験：ITT）

		N = 29	
		HU 前治療「有」 (n = 15)	HU 前治療「無」 (n = 14)
CHR 率（中央検査測定）	n (%)	3 (20.00%)	5 (35.71%)
	95%CI	4.33～48.09	12.76～64.86
CHR 率（各医療機関での測定）	n (%)	7 (46.67%)	7 (50.00%)
	95%CI	21.27～73.41	23.04～76.96

Source：5.3.5.2.1 A19-201 試験総括報告書表 14.2.1.3.1

2.7.3.3.3.3 部分集団解析のまとめ

年齢や HU 前治療の有無は、日本人 PV 患者での P1101 の有効性に影響を及ぼさないと考えられた。

2.7.3.4 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析

サルに 2 週間隔で反復投与した毒性試験（7975-102 試験、7975-107 試験）の結果、P1101 の無毒性量は 0.675 mg/kg であり、ヒト等価用量（HED）は 0.22 mg/kg（220 µg/kg）であった。10 倍の安全係数 [FDA, 2005] を考慮すると、許容量は HED の 1/10 である 22 µg/kg となるが、更に安全性マージン（55 倍）を取り、P1101 の開始用量を 0.4 µg/kg とした（体重 60 kg 換算で 24 µg に相当）。また、最大用量は安全性プロファイルが確立している PEGASYS®で評価した最大用量 [Hoffman-La Roche, 2017] と同量の 4.5 µg/kg（体重 60 kg 換算で 270 µg に相当）とした。

健康成人を対象とした海外第 I 相 A09-102-P1101 試験では、P1101 を 24～270 µg の用量範囲で皮下投与した結果、開始用量は PV 患者に安全に投与可能であること、P1101 の生物活性は 14 日を超えて持続し、長い半減期を示した。したがって、当該試験では、PV 患者に 2 週間隔で投与可能であることを確認した。

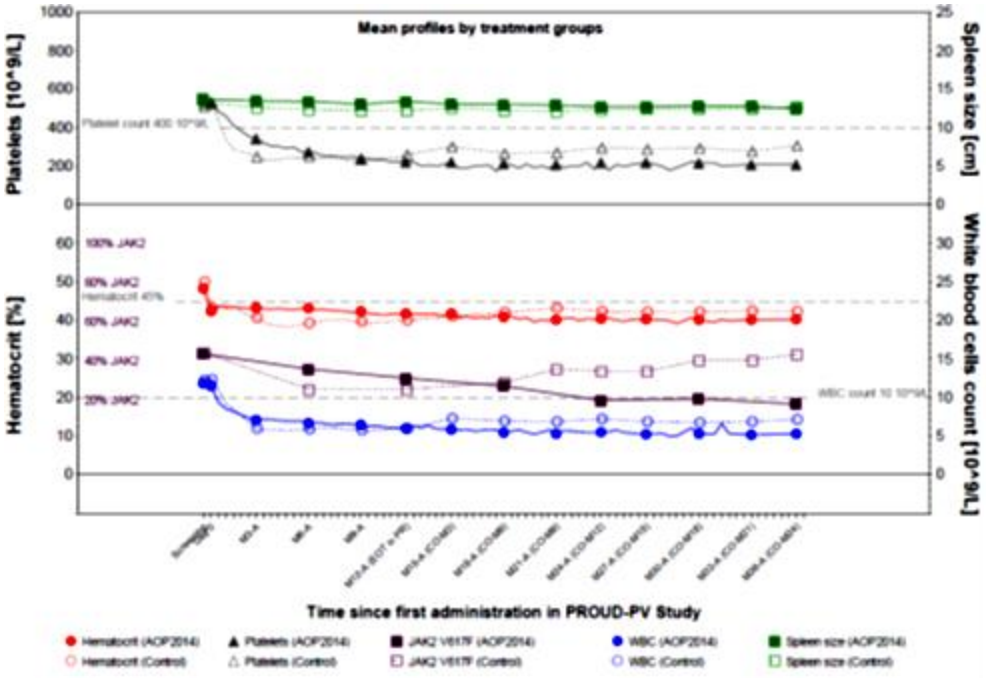
PV 患者を対象とした第 I／II 相 PEGINVERA 試験では、ステージ I（25 例）で 270 µg を超える用量（50～540 µg で漸増：皮下注）を検討し、P1101 の MTD は「2 週ごとに 1 回 540 µg」であることを確認した。また、ステージ II では、ステージ I の 25 例に加えて 26 例を追加し、P1101 を 2 週ごとに 1 回投与した。開始用量は HU 未治療患者に 100 µg、他の細胞減少治療下の患者（HU 前治療患者）に 50 µg とし、導入期（12 週時まで）は疾患応答と忍容性ドリブンで各症例の最適な用量まで緩徐に漸増し（最大 450 µg 又は各症例の MTD まで）、維持期ではその用量を継続した。並行して HU 前治療患者では、HU を徐々に減量し 12 週時までに HU 投与を中止した。その結果、P1101 は良好な安全性と忍容性を示し、治験薬投与下の有害事象（TEAE）により投与中断又は試験中止に至ることはなかった。また、血液学的、臨床的、分子遺伝学的パラメータの成績から、P1101 長期投与の有効性が示された。症例ごとの最良の血液学的奏効（n ＝42）では、CR が 27 例（64.3%）、PR が 14 例（33.3%）、奏効せずが 1 例（2.4%）であった（表 2.7.3-15）。更に、P1101 は 6～10 日の長い半減期を有することが確認された。

次相の第 III 相 PROUD-PV 試験では、HU 対照、維持期の最大用量を 500 µg とし、主要評価項目を疾患奏効率（CHR 及び脾臓サイズ正常）として P1101 の HU に対する非劣性を検証することを主目的とした。その結果、12 ヵ月時の疾患奏効率は P1101 群 21.3%、HU 群 27.6%であり、HU に対する P1101 の非劣性は検証されなかった（p ＝0.2233：表 2.7.3-19）。P1101 群は良好な忍容性を示し、HU 群と比べて良好な安全性プロファイルを示し、P1101 は「PV 患者の価値ある治療オプションの 1 つになる」ことが確認された。

続いて、PROUD-PV 試験の継続試験として実施した非盲検の第 IIIb 相 CONTINUATION-PV 試験では、PROUD-PV 試験での P1101 投与例には引き続き P1101 を投与し、HU 投与例には利用可能な最適な治療を受ける群（BAT 群）に組み入れた。PROUD-PV 試験から通算して 36 ヵ月時まで投与したデータを解析した結果、BAT 群に比べて P1101 群で高い奏効疾患率を示し、4 つ定義したすべての疾患奏効率は一定かつ長期投与により持続し、血液学的パラメータの目標値で安定した（図 2.7.3-6）。

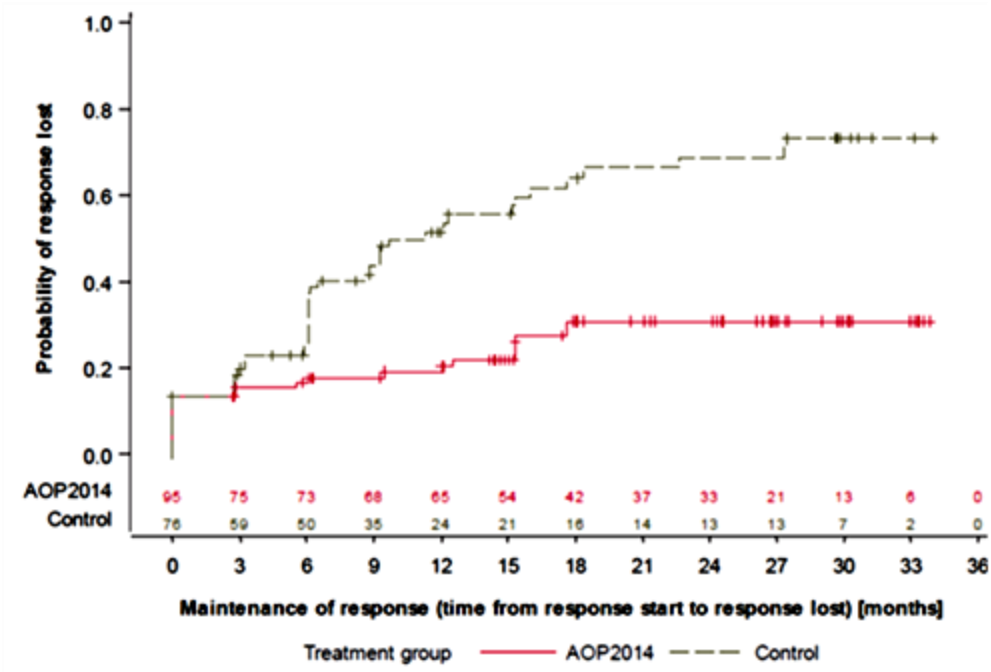
脾臓サイズ条件のない CHR 持続期間の 25%点は、P1101 群 15.3 ヵ月、BAT 群 6 ヵ月（中央値 10 ヵ月）であった（奏効消失のハザード比 0.37［95%CI, 0.23～0.60］、図 2.7.3-7）。

図 2.7.3-6 血液学的パラメータ、JAK2 V617F アレルバーデン値、脾臓サイズの平均値の推移：FAS（CONTINUATION-PV 試験［36 ヵ月時解析対象集団］）



AOP2014－P1101 群；Control－BAT 群
Source：Module 5.3.5.1-2 CONTINUATION-PV 試験総括報告書［36 ヵ月時］ 図 14.2.4.7.1.1

図 2.7.3-7 CHR 持続期間（CHR 達成から消失までの期間）に関する Kaplan-Meier プロット：FAS（CONTINUATION-PV 試験［36 ヵ月時解析対象集団］）



AOP2014－P1101 群；Control－BAT 群
Source：Module 5.3.5.1-2 CONTINUATION-PV 試験総括報告書［36 ヵ月時］ 図 14.2.5.2.3.1

安全性は、最大4年間の投与データを収集し、P1101 は一貫した安全性と忍容性を示し、TEAE の発現率、重篤性、重症度、転帰、治験薬との関連性の点で、両群間で同様であった。新規の

P1101 の安全性シグナルは検出されず、P1101 の安全性プロファイルは、先行した PROUD-PV 試験、PEGINVERA 試験と同様に一貫していた。

一方、国内第 II 相 A19-201 試験は、海外第 III 相 PROUD-PV試験と同様に、1）P1101 未投与の PV 患者を組み入れ、2）投与期間及び評価期間を 12 ヵ月間、3）P1101 の投与方法（用量調整基準など）を同一、として実施した。その結果、A19-201 試験での血液学的、分子遺伝学的、臨床的パラメータの各評価項目の成績は、PROUD-PV試験のP1101群の成績と同程度かそれ以上の良好なものであった（表 2.7.3-40）。また、安全性の面では、両試験で比較的よくみられた TEAE は GGT 増加、疲労、貧血など、IFN のクラスエフェクトと考えられた（表 2.7.4-143）。PROUD-PV 試験に比べて A19-201 試験で高率、高頻度と考えられた TEAE は、尿中 β_2 ミクログロブリン増加、血中クレアチニン増加、脱毛症であったが、PROUD-PV 試験で TEAE と評価されなかったものの、尿中 β_2 ミクログロブリン陽性例やクレアチニン異常高値が数例認められており、また脱毛症は IFN のクラスエフェクトとして既知の事象であることから、両試験の組入れ症例に発現した TEAE に大きな差異はないと考えられた。したがって、国内外の試験間で有効性、安全性の成績に大きな差異はなく、日本人 PV 患者でも P1101 の有効性は良好であり、特に安全性が懸念される日本人特有の新たな事象の発現は認められなかった。

以上のように、国内外試験の成績を考慮した結果、定常状態の血中濃度や有効性を維持し、許容可能な安全性プロファイルを示した以下の用法・用量を、日本人 PV 患者に対する P1101 の臨床での推奨用法・用量と判断した。

通常、成人には、ロペグインターフェロン アルファ-2b（遺伝子組換え）（インターフェロン アルファ-2b（遺伝子組換え）として）1 回 100 μg（他の細胞減少療法薬を投与中の場合は 50 μg）を開始用量とし、2 週に 1 回皮下投与する。患者の状態により適宜増減するが、増量は 50 μg ずつ行い、1 回 500 μg を超えないこと。

2.7.3.5 効果の持続、耐薬性

固形腫瘍の場合、奏効持続期間は、腫瘍が増殖又は転移することなく奏効が持続する期間の長さであり、通常「最初の奏効時点から腫瘍の増悪が確認される日まで」とされる [FDA, 2018]。固形腫瘍の奏効持続期間の定義とは対照的に、PV では臨床検査パラメータの 1 つに基づいて評価するため、疾患奏効に何らかの変動が生じる可能性がある。24、36 ヵ月時といった長期投与時に奏効が確認されることは、忍容性がありベネフィットが持続していると考えられる。

PROUD-PV 試験や CONTINUATION-PV 試験でみられたように、患者の一部では最初に達成した奏効が消失した後に、奏効を再達成することがある。奏効が不安定／持続しないことは、至適用量でない、有害事象発現に伴い減量が必要、治療として瀉血が必要、などが主に関連するが、奏効が変動することは、心血管系疾患を合併する新たなリスクに患者をさらす可能性が生じる [Marchioli R, 2011]。長期にわたり疾患をコントロールすることは、臨床的に価値がありかつ望ましいものであり、最適な奏効を持続する至適用量を明確にすることができる。

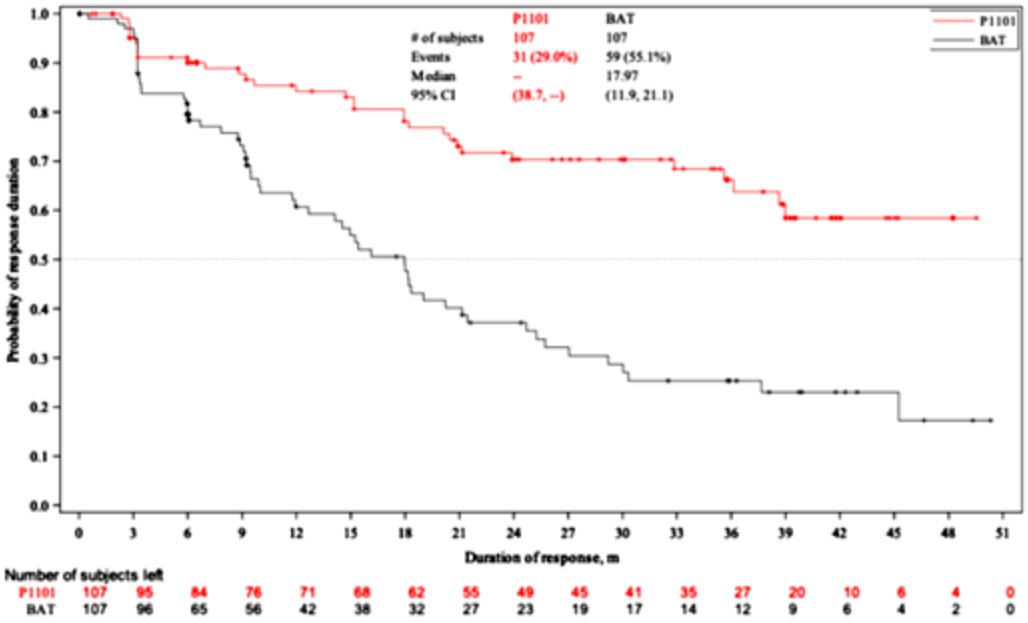
したがって、PROUD-PV 試験、CONTINUATION-PV 試験、PEN-PV 試験から得られたデータを併合し、PV 患者への P1101 長期投与時の有効性を評価した（Module 5.3.5.3 長期データ併合評価報告書［ILA 報告書］）。以下の項で示すように、各条件での CHR 持続期間を用いて解析した結果、疾患奏効は BAT 群より P1101 群でより長く持続した。

2.7.3.5.1 CHR 持続期間

少なくとも 1 回の評価時に CHR を達成した例数は、P1101 群、BAT 群共に 107 例（84.3%）であった。CHR 最長持続期間は、BAT 群より P1101 群で長かった（図 2.7.3-8）。P1101 群では、奏効例のうち 52 ヵ月間の観察期間中に奏効を消失する割合は 50%未満であり、CHR 最長持続期間（中央値）を算出できなかった（95%CI, 38.7～ND）。BAT 群の CHR 最長持続期間（中央値）は 17.97 ヵ月（95%CI, 11.93～21.15）であった。

以上、P1101 群では、50%超の症例で CHR 最長持続期間が 52 ヵ月を超えていた。

図 2.7.3-8 CHR 最長持続期間に関する Kaplan-Meier プロット



Source：Module 5.3.5.3 ILA 報告書 図 14.2.6.1、表 14.2.1.1.7.1

表 2.7.3-43 は、各条件での CHR 持続期間の解析結果であり、その期間が 12、24 又は 36 ヵ月以上続く確率を示す。

表 2.7.3-43 CHR 持続期間が 12、24 又は 36 ヵ月以上続く確率

	12 ヵ月以上	**24 ヵ月以上**	**36 ヵ月以上**
CHR 持続期間			
P1101 群	84.2%	70.3%	66.2%
BAT 群	60.7%	37.2%	25.3%
CHR 持続期間（脾臓サイズ増加なし）			
P1101 群	77.3%	63.1%	55.1%
BAT 群	55.6%	36.0%	22.7%
CHR 持続期間（脾臓サイズ正常）			
P1101 群	56.5%	34.8%	24.3%
BAT 群	40.7%	19.3%	7.7%

Source：Module 5.3.5.3 ILA 報告書 図 14.2.6.1, 14.2.6.2, 14.2.6.3、表 14.2.1.1.7.1, 14.2.1.1.7.2, 14.2.1.1.7.3

2.7.3.6 付録

表 2.7.3-44 有効性試験及び安全性試験の要約

試験番号	施設数 実施国	試験開始時 試験終了時 完了/未完了 登録被験者数/ 目標被験者数	試験の 目的	試験 デザイン*	対象	投与方法 (治験薬、経路、頻度)	登録時/ 完了時の 被験者数	女性/男性 年齢 (平均値)	評価項目	添付資料 番号 評価/参考
A19-201	8 日本	2019年12月 2021年[redacted]月 完了 29/30	有効性 安全性 PK	多施設共同 非盲検 単群 (第 II 相)	真性 多血症 患者	被験薬：P1101 (ロペグインターフェロン アルファ-2b) ・用法用量：50~500 μg、2 週ごと ・投与経路：皮下注 ・投与期間：12 ヵ月間	29/27	16/13 53.2	【主要評価項目】 ・9, 12 ヵ月時の両時点で CHR を達成した症例の割合 【副次評価項目】 ・経時的な疾患奏効率 (DRT) ・奏効持続期間 ・奏効達成までの期間 ・最初の瀉血までの期間 ・変化量 (HCT, WBC, PLT, 脾臓サイズ, JAK2 V617F アレルバーデン値) ・瀉血回数 など	5.3.5.2-1 評価資料
PEGINVERA	6 オーストリア	2010年9月 2018年1月 完了 ステージ I 25/30 ステージ II 51/51	用量検討 有効性 安全性 PK	多施設共同 非盲検 単群 ステージ I MTD の 決定 ステージ II 継続試験 (第 I/II 相)	真性 多血症 患者	被験薬：P1101 (ロペグインターフェロン アルファ-2b) ステージ I ・用法用量：50~540 μg で単回投与 ・投与経路：皮下注 ステージ II ・用法用量：100~450 μg、最初の 12 ヵ月間は 2 週ごと、その後治療ベネフィットが得られた患者には 4 週ごとへの切替えを許容 ・投与経路：皮下注 ・投与期間：ステージ I：14 日間 ステージ II：最大 7.5 年間	51/25	20/31 58.7	・血液学的奏効 CHR、部分奏効 ・分子遺伝学的奏効 完全奏効 (CR)、部分奏効 (PR) ・脾腫 ・HCT, PLT, WBC ・瀉血回数	5.3.5.2-2 評価資料
PROUD-PV	48 13ヵ国	2013年[redacted]月 2016年[redacted]月 完了 257/250	有効性 安全性	無作為化 多施設共同 非盲検 実薬対照 並行群間比較 (第 III 相)	真性 多血症 患者	被験薬：P1101 (ロペグインターフェロン アルファ-2b) ・用法用量：50~500 μg、2 週ごと ・投与経路：皮下注 ・投与期間：12 ヵ月間 対照薬：ヒドロキシウレア (HU) ・用法用量：500~3000 mg、連日 ・投与経路：経口 ・投与期間：12 ヵ月間	257/217	135/119 58.2	【主要評価項目】 ・12 ヵ月時の疾患奏効率 【副次評価項目】 ・持続奏効率 ・3, 6, 9 ヵ月時の疾患奏効率 ・奏効達成までの期間 ・奏効持続期間、瀉血回数 ・変化量 (HCT, WBC, PLT, 脾臓サイズ) ・疾患に関連する徴候・症状	5.3.5.1-1 評価資料

表 2.7.3-44 有効性試験及び安全性試験の要約（続き）

試験番号	施設数 実施国	試験開始時 試験終了時 完了/未完了 登録被験者数/ 目標被験者数	試験の 目的	試験 デザイン*	対象	投与方法 (治験薬、経路、頻度)	登録時/ 完了時の 被験者数	女性/男性 年齢 (平均値)	評価項目	添付資料 番号 評価/参考
CONTINU-ATION-PV	41 12ヵ国	2014年11月 未完了 171/200	長期 投与時の 有効性 安全性	非盲検 PROUD-PV 試験の 継続試験 (第 IIIb相)	真性 多血症 患者	被験薬：P1101 (ロペグインターフェロン アルファ-2b) ・用法用量： 2、3又は4週ごとに投与スケジュールで最適な疾患奏効が得られる用量 (0.5 mg/mL バイアルを使用し、PEN-PV試験成績が利用可能後は、250 μgプレフィルドペンへの切替えを許容) ・投与経路：皮下注 ・投与期間：継続中 対照：BAT (治験責任医師の裁量で利用可能な最良の治療)	171/152 (24ヵ月時) /151 (36ヵ月時)	88/83 57.5	【主要評価項目】 ・各評価時(3ヵ月ごと)の疾患奏効率 【副次評価項目】 ・変化量(HCT, WBC, PLT, RBC, 脾臓サイズ, JAK2 V617F アレルバーデン値, QOL) ・疾患奏効持続率 ・奏効持続期間 ・奏効達成までの期間 ・無増悪期間 ・瀉血の必要性(瀉血回数) ・疾患に関連する徴候・症状	5.3.5.1-2 評価資料 (24ヵ月時) (36ヵ月時)
PEN-PV	18 8ヵ国	2015年■月 2015年12月 完了 36/30	自己注射 の簡便性	単群 非対照 (第 III相)	真性 多血症 患者	被験薬： P1101 (ロペグインターフェロン アルファ-2b) ・用法用量： 最適な疾患奏効が得られる用量 (250 μg又は500 μgプレフィルドペンを用いたP1101の自己注射) ・投与経路：皮下注 ・投与期間：12週間	36/36	13/23 58.5	【主要評価項目】 ・P1101自己注射の簡便性 【副次評価項目】 ・疾患奏効率 ・瀉血回数 ・変化量(HCT, RBC, WBC, PLT, 脾臓サイズ)	5.3.5.2-3 参考資料

*：各試験のデザインは以下のとおりであった。

・ PEGINVERA試験：ステージIでは、3例／1コホートで3+3用量漸増し、50～540 μgの8用量でMTDを決定した。ステージIIでは、ステージIに組み入れた25例に26例を追加し、個々に調整した最適用量のP1101長期投与を評価した。

・ CONTINUATION-PV試験：PROUD-PV試験からCONTINUATION-PV試験に移行し、PROUD-PV試験でのP1101投与例はPROUD-PV試験で決定した個々のMTDを継続投与し、HU投与例はBAT群に組み入れ、BATに対するP1101長期投与を評価した。

・ PEN-PV試験：PROUD-PV試験のP1101群完了例又はCONTINUATION-PV試験のP1101投与例を組み入れた。

表 2.7.3-45 有効性試験の成績（血液学的パラメータ）：評価資料

地域	相	試験	投与	CHR (%)	HCT (%, 中央値)		WBC (× 10^9/L, 中央値)		PLT (× 10^9/L, 中央値)	
				最終評価時	ベースライン時	最終評価時	ベースライン時	最終評価時	ベースライン時	最終評価時
国内	II	A19-201 試験	P1101 (N = 29)	51.7	46.6	43.3	15.3	4.5	640	248
海外	I/II	PEGINVERA 試験	P1101 (N = 42)	64.3*	44.5	43.1	10.9	5.1	424	226
	III	PROUD-PV 試験	P1101 (N = 127)	43.1	49.6	44.0	10.9	5.5	507	220
			HU (N = 127)	45.6	49.5	42.8	10.9	5.7	467	262
	IIIb	CONTINUATION-PV 試験	P1101 (N = 95)	70.5	47.7	40.0	10.9	4.8	488	182
			BAT (N = 76)	51.4	50.0	42.3	11.4	6.4	450	287

*：PEGINVERA 試験の CHR は「最良の血液学的完全奏効」とした。

・ 各試験の最終評価時のデータは、以下のデータとした。

A14-201 試験、PROUD-PV 試験：52 週時、CONTINUATION-PV 試験：36 ヵ月時、PEGINVERA 試験：330 週時（10 例以上のデータがある最終評価時）

Source：5.3.5.2.1 A19-201 試験総括報告書 表 14.2.1.2.1, 14.2.3.2.1, 14.2.3.3.1, 14.2.3.4.1；Module 5.3.5.2-2 PEGINVERA 試験総括報告書 表 14.2.4.1, 14.2.6.1, 14.2.7.1, 14.2.8.1；5.3.5.1.1 PROUD-PV 試験総括報告書 表 14.2.3.1.3, 14.2.9.1.1, 14.2.9.2.1, 14.2.9.3.1；Module 5.3.5.1-2 CONTINUATION-PV 試験総括報告書［36 ヵ月時］ 表 14.2.2.2.1-1, 14.2.4.1.1.1.1, 14.2.4.2.1.1.1, 14.2.4.3.1.1.1

表 2.7.3-46 有効性試験の成績（分子遺伝学的パラメータ）：評価資料

地域	相	試験	投与	分子遺伝学的奏効 (%)	JAK2 V617F アレルバーデン値 (%, 中央値)	
				最終評価時	ベースライン時	最終評価時
国内	II	A19-201 試験	P1101 (N = 29)	42.3*	81.8	52.5
海外	I/II	PEGINVERA 試験	P1101 (N = 42)	28.6**	41.5	10.0
	III	PROUD-PV 試験	P1101 (N = 127)	34.2	37.3	25.5
			HU (N = 127)	42.3	37.4	19.1
	IIIb	CONTINUATION-PV 試験	P1101 (N = 95)	58.5	37.3	9.5
			BAT (N = 76)	22.2	38.1	42.3

*：N＝27

**：PEGINVERA 試験の分子遺伝学的奏効は「最良の分子遺伝学的完全奏効」とした。

・ 各試験の最終評価時のデータは、以下のデータとした。

A14-201 試験、PROUD-PV 試験：52 週時、CONTINUATION-PV 試験：36 ヵ月時、PEGINVERA 試験：282 週時（10 例以上のデータがある最終評価時）

Source：5.3.5.2.1 A19-201 試験総括報告書 表 14.2.3.1.1, 14.2.5.1；Module 5.3.5.2-2 PEGINVERA 試験総括報告書 表 14.2.4.1, 14.2.10.1；5.3.5.1.1 PROUD-PV 試験総括報告書 表 14.2.6.1, 14.2.9.5.1；Module 5.3.5.1-2 CONTINUATION-PV 試験総括報告書［36 ヵ月時］ 表 14.2.4.6.1.1, 14.2.4.6.3

2.7.3.6.1 参考文献

Arber DA, Orazi A, Hasserjian R, et al. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. Blood. 2016; 127(20):2391-2405.

Barbui T, Barosi G, Birgegard G, et al. Philadelphia-negative classical myeloproliferative neoplasms: critical concepts and management recommendations from European LeukemiaNet. J Clin Oncol. 2011; 29(6):761-770.

Barosi G, Birgegard G, Finazzi G, et al. Response criteria for essential thrombocythemia and Polycythemia vera: result of a European Leukemia Net consensus conference. 2009; 113(20):4829-4832.

Barosi G, Birgegard G, Finazzi G, et al. A unified definition of clinical resistance and intolerance to hydroxycarbamide in polycythaemia vera and primary myelofibrosis: results of a European Leukemia Net (ELN) consensus process. Br J Haematol. 2010; 148(6):961-963.

FDA Guidance for Industry: Estimating the Maximum Safe Starting Dose in Initial Clinical Trials for Therapeutics in Adult Healthy Volunteers. 2005.

FDA Guidance for Industry: Clinical Trial Endpoints for the Approval of Cancer Drugs and Biologics, 2018.

Hoffman-La Roche. Prescribing information, PEGASYS® (peginterferon alfa-2a) injection, for subcutaneous use. rev. Oct 2017.

Marchioli R, Finazzi G, Specchia G, et al. The CYTO-PV: A Large-Scale Trial Testing the Intensity of CYTOreductive Therapy to Prevent Cardiovascular Events in Patients with Polycythemia Vera. Thrombosis. 2011; 2011:794240.

Tefferi A and Spivak JL. Polycythemia vera: scientific advances and current practice. Semin Hematol. 2005; 42(4): 206-220.

Tefferi A, Thiele J, Orazi A, et al. Proposals and rationale for revision of the World Health Organization diagnostic criteria for polycythemia vera, essential thrombocythemia, and primary myelofibrosis: recommendations from an ad hoc international expert panel. Blood. 2007; 110(4):1092-1097.

Tefferi A and Vardiman JW. Classification and diagnosis of myeloproliferative neoplasms: The 2008 World Health Organization criteria and point-of-care diagnostic algorithms. Leukemia. 2008; 22(1):14-22.

Yacoub A, Mascarenhas J, Kosiorek H, et al. Pegylated interferon alfa-2a for polycythemia vera or essential thrombocythemia resistant or intolerant to hydroxyurea. Blood. 2019; 134(18):1498-1509.

Ropeginterferon alfa-2b
ベスレミ皮下注 250 μg シリンジ
ベスレミ皮下注 500 μg シリンジ

第 2 部 CTD の概要
2.7 臨床概要
2.7.4 臨床的安全性

ファーマエッセンシアジャパン株式会社

略号一覧表

略語・用語	内容
ADL	activities of daily living：日常生活の基本的活動
AE	adverse event：有害事象
AESI	adverse event of special interest：特に注目すべき有害事象
ALP	alkaline phosphatase：アルカリホスファターゼ
ALT	alanine aminotransferase：アラニンアミノトランスフェラーゼ
ANA	anti-nuclear antibody：抗核抗体
AOP	AOP Orphan Pharmaceuticals
aPTT	activated partial thromboplastin time：活性化部分トロンボプラスチン時間
AST	aspartate aminotransferase：アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
BAT	best available therapy：利用可能な最良の治療
BNP	brain natriuretic peptide：脳性ナトリウム利尿ペプチド
BUN	blood urea nitrogen：血中尿素窒素
CI	confidential interval：信頼区間
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events：有害事象共通用語規準
CYP	cytochrome P450：チトクロム P450
DDD	defined daily dose：1 日用量
ECG	electrocardiogram：心電図
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group：米国腫瘍学団体
EQ-5D-3L	EuroQoL 5 dimensions 3-level：「移動の程度」「身の回りの管理」「ふだんの活動」「痛み/不快感」「不安/ふさぎ込み」の 5 問からなる（選択肢は 3 水準）QOL 尺度
FAS	Full Analysis Set：最大の解析対象集団
fT4	free thyroxine：遊離サイロキシン
GGT	γ-glutamyl transferase：γ-グルタミルトランスフェラーゼ
HADS	Hospital Anxiety and Depression Scale：不安・抑うつ尺度
HCT	hematocrit：ヘマトクリット
HDL	high-density lipoprotein：高比重リポタンパク質
HGB	hemoglobin：ヘモグロビン
HU	hydroxyurea：ヒドロキシウレア
ICH	International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use：医薬品規制調和国際会議
IFN	interferon：インターフェロン
ITT	Intent-To-Treat
JAK2	Janus kinase 2：ヤヌスキナーゼ 2
LDH	lactate dehydrogenase：乳酸脱水素酵素
LDL	low-density lipoprotein：低比重リポタンパク質
LVEF	left ventricular ejection fraction：左室駆出率
MCV	mean corpuscular volume：平均赤血球容積
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities：国際医薬用語集
MTD	maximum tolerated dose：最大耐量
MUGA	multigated acquisition：マルチゲート取得
NT-proBNP	N-terminal portion of proBNP：N 末端脳性ナトリウム利尿ペプチド
P1101（AOP2014）	ロペグインターフェロン アルファ-2b の開発記号
PEC	PharmaEssentia Corporation：ファーマエッセンシア社
PLT	platelet count：血小板数
PT	Preferred term：基本語
PT-INR	prothrombin time-international normalized ratio：プロトロンビン時間-国際標準比
PTT	partial thromboplastin time：部分トロンボプラスチン時間
PV	polycythemia vera：真性多血症

略語・用語	内容
Q1, Q3	1st quartile，3rd quartile：25%点（第 1 四分位数）、75%点（第 3 四分位数）
QOL	quality of life：生活の質
QTc	corrected QT：心拍数で補正した心室脱分極開始から再分極までの時間
QTcB	QTc calculated with Bazett's formula：Bazett の補正による QTc
QTcF	QTc calculated with Fridericia's formula：Fridericia の補正による QTc
RBC	red blood cell count：赤血球数
SAE	serious adverse event：重篤な有害事象
SCR	screening：スクリーニング
SD	standard deviation：標準偏差
SOC	System Organ Class：器官別大分類
TEAE	treatment emergent adverse event：治験薬投与下の有害事象
TgAb	thyroglobulin antibody：抗サイログロブリン抗体
TPOAb	thyroid peroxidase antibody：抗甲状腺ペルオキシダーゼ抗体
TSH	thyroid stimulating hormone：甲状腺刺激ホルモン
VAS	visual analogue scale：視覚アナログ尺度
WBC	white blood cell count：白血球数
WHO	World Health Organization：世界保健機関

目次

頁
2.7.4 臨床的安全性の概要 6
2.7.4.1 医薬品への曝露 6
2.7.4.1.1 総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述 7
2.7.4.1.1.1 安全性解析対象集団 7
2.7.4.1.1.2 安全性評価項目 7
2.7.4.1.1.3 用量漸増スケジュール 14
2.7.4.1.2 全般的な曝露状況 19
2.7.4.1.3 治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性 25
2.7.4.2 有害事象 27
2.7.4.2.1 有害事象の解析 27
2.7.4.2.1.1 比較的よくみられる有害事象 33
2.7.4.2.1.1.1 治験薬投与下の有害事象（TEAE） 33
2.7.4.2.1.1.2 治験薬との関連性別 37
2.7.4.2.1.1.3 重症度別 41
2.7.4.2.1.2 死亡 43
2.7.4.2.1.3 その他の重篤な有害事象 44
2.7.4.2.1.4 その他の重要な有害事象 47
2.7.4.2.1.4.1 試験中止に至った有害事象 47
2.7.4.2.1.4.2 投与中断に至った有害事象 49
2.7.4.2.1.4.3 減量に至った有害事象 52
2.7.4.2.1.4.4 特に注目すべき有害事象（AESI） 55
2.7.4.2.1.5 器官別又は症候群別有害事象の解析 58
2.7.4.2.1.5.1 器官別大分類 58
2.7.4.2.1.5.2 新生物 61
2.7.4.2.2 個別有害事象の文章による説明 63
2.7.4.3 臨床検査値の評価 64
2.7.4.3.1 血液学的検査 64
2.7.4.3.2 血液生化学検査 74
2.7.4.3.3 尿検査 91
2.7.4.3.4 凝固検査 95
2.7.4.3.5 免疫学的検査 99
2.7.4.3.6 臨床的に意義のある臨床検査値異常 101
2.7.4.4 バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目 103
2.7.4.4.1 バイタルサイン 103
2.7.4.4.2 12-誘導心電図（ECG） 106
2.7.4.4.3 身体的検査 110
2.7.4.4.4 ECOG パフォーマンスステータス 110
2.7.4.4.5 不安・抑うつ尺度（HADS） 112
2.7.4.4.6 眼科検査 114

2.7.4.4.7 胸部 X 線検査 115
2.7.4.4.8 EQ-5D-3L による QOL 評価 116
2.7.4.5 特別な患者集団及び状況下における安全性 118
2.7.4.5.1 内因性要因 118
2.7.4.5.2 外因性要因 118
2.7.4.5.3 薬物相互作用 120
2.7.4.5.4 妊娠及び授乳時の使用 120
2.7.4.5.5 過量投与 121
2.7.4.5.6 薬物乱用 121
2.7.4.5.7 離脱症状及び反跳現象 121
2.7.4.5.8 自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害 121
2.7.4.6 市販後データ 122
2.7.4.6.1 市販後使用経験からの患者への累積曝露量と投与間隔 122
2.7.4.6.2 海外で報告された重篤な有害事象 123
2.7.4.7 付録 129
2.7.4.7.1 不安・抑うつ尺度（HADS） 129
2.7.4.7.2 参考文献 130

2.7.4　臨床的安全性の概要

2.7.4.1　医薬品への曝露

安全性データは、ロペグインターフェロン アルファ-2b（P1101）を投与した計 5 試験（国内 1、海外 4）で収集した（試験の概略は表 2.7.3-1 参照）。

国内 1 試験

- A19-201 試験：「現在の標準治療が困難な日本人真性多血症（PV）患者を対象として P1101 の有効性及び安全性を検討する第 II 相試験」（5.3.5.2.1 参照）

海外 4 試験

- PEGINVERA 試験：“An open-label, prospective, multicenter, phase I/II dose escalation study to determine the maximum tolerated dose and to assess the safety and efficacy of P1101, PEG-Proline-interferon alpha-2b in patients with Polycythemia Vera”
  「PV 患者を対象とした P1101 の最大耐量を決定し、その安全性及び有効性を評価する多施設共同、非盲検、プロスペクティブ、第 I／II 相用量漸増試験」（5.3.5.2.2 参照）

- PROUD-PV 試験：“A randomized, open-label, multicenter, controlled, parallel arm, phase III study assessing the efficacy and safety of AOP2014 vs. Hydroxyurea in patients with Polycythemia Vera (PROUD-PV Study)”
  「PV 患者を対象としたヒドロキシウレア（HU）を対照とする AOP2014 の有効性及び安全性を検討する多施設共同、非盲検、無作為化、並行群間比較、第 III 相試験（PROUD-PV 試験）」（5.3.5.1.1 参照）
  本報告書の解析では、最初の 12 ヵ月間投与に焦点を当てた。

- CONTINUATION-PV 試験：“An open-label, multicenter, phase IIIb study assessing the long-term efficacy and safety of AOP2014 and standard first line treatment (BAT) in patients with Polycythemia Vera who previously participated in the PROUD-PV Study”
  「PROUD-PV 試験に参加した PV 患者を対象とし、AOP2014 及び標準的一次治療（BAT）の長期の有効性及び安全性を評価する多施設共同、非盲検、第 IIIb 相試験」（5.3.5.1.2-1 参照）
  本報告書の解析では、前述の PROUD-PV 試験後の 24 ヵ月投与に焦点を当てた。

- PEN-PV 試験：“An open-label, single arm, Phase III study to assess the self-administration of AOP2014 using a pre-filled pen, developed for the treatment of Polycythemia Vera patients（PEN-PV study）”
  「プレフィルドペン型自動注入器を用い、AOP2014 の自己投与を評価する非盲検、単群、第 III 相試験（PEN-PV 試験）」（5.3.5.2.3 参照）

更に、国内では A19-201 試験の継続試験として、日本人 PV 患者に対する P1101 長期投与時の安全性、有効性を検討するため、A20-201 試験を実施中である。

本章では、上述した 5 試験の安全性の成績を主に示す。また、CONTINUATION-PV 試験の項では、5.3.5.1.2-2 CONTINUATION-PV 試験総括報告書［36 ヵ月時］（データ固定日：20[redacted] 年 [redacted] 月

[redacted]日）のデータを示した。なお、P1101 は、ペグ化 Proline-インターフェロン α（IFNα）-2b、ペグ化 P-IFNα-2b、また欧州の臨床試験では AOP2014 として示している。本章では「P1101」で示した。

2.7.4.1.1 総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述

2.7.4.1.1.1 安全性解析対象集団

国内外 4 試験（A19-201 試験、PEGINVERA 試験、PROUD-PV 試験、CONTINUATION-PV 試験）での安全性解析対象集団は「治験薬を少なくとも 1 回投与された全例」とし、安全性の解析に用いた。海外 PEN-PV 試験では、全例を安全性解析対象集団とした。

全 5 試験の安全性解析対象例数を表 2.7.4-1 に示す。

表 2.7.4-1 安全性解析対象集団（全 5 試験）

	試験	試験相	投与*	解析対象例数
国内	A19-201 試験	II	P1101	29
海外	PEGINVERA 試験	I/II	P1101	51
	PROUD-PV 試験	III	P1101	127
			HU	127
	CONTINUATION-PV 試験	IIIb	P1101	95
			BAT	76
	PEN-PV 試験	III	P1101	36

*：P1101－ロペグインターフェロン アルファ-2b、HU－ヒドロキシウレア、BAT－利用可能な最適な治療

2.7.4.1.1.2 安全性評価項目

全 5 試験の安全性評価項目を表 2.7.4-2 に示す。

表 2.7.4-2 安全性評価項目

評価項目	国内	海外			
	A19-201 試験 (第 II 相)	PEGINVERA 試験 (第 I/II 相)	PROUD-PV 試験 (第 III 相)	CONTINUA-TION-PV 試験 (第 IIIb 相)	PEN-PV 試験 (第 III 相)
有害事象	○	○	○	○	○
臨床検査					
血液学的検査	○	○	○	○	○
血液生化学検査	○	○	○	○	○
凝固検査	○	○	○	○	○
免疫学的検査	○	○	○	○	○
尿検査	○		○	○	○
妊娠検査	○	○	○	○	○
バイタルサイン	○	○	○	○	○
標準 12 誘導心電図 (ECG)	○	○	○	○	○
身体的検査	○	○	○	○	○
ECOG パフォーマンス ステータス	○	○	○	○	○
不安・抑うつ尺度 (HADS)	○		○	○	○
眼科検査	○		○	○	○
胸部 X 線検査	○		○	○	
QOL (EQ-5D-3L)			○	○	○

以下に、各評価項目の定義、評価方法などを示す。

有害事象

（1）有害事象の定義

- 有害事象

医薬品規制調和国際会議（ICH）に準じ、有害事象（AE）は治験薬との関連性は問わず、「治験薬投与時に患者又は被験者に生じるあらゆる好ましくない事象」と定義した。AE は、治験薬に関連すると考えられるかどうかにかかわらず、治験薬の使用に一時的に関連する好ましくない、意図しない徴候、症状又は疾患であり、試験期間中の既往症の増悪も AE とした。

- 重篤な有害事象

重篤な有害事象（SAE）は、以下の事象とした：

1) 死亡
2) 生命を脅かす
3) 入院、又は入院期間の延長
4) 永続的、又は顕著な障害・機能不全
5) 先天異常・先天性欠損
6) 重要な医学的事象

- 特に注目すべき有害事象

PEGINVERA 試験を除く海外 3 試験では、以下の事象を「特に注目すべき有害事象（AESI）」とし、すべての試験実施計画書で事前に規定した：

1) 精神神経系の事象（特に自殺企図に関する事象）
2) 眼疾患に関する事象（特に眼血管の血栓症が原因と疑われる事象）
3) 免疫反応（IFN 誘発過敏症や臨床症状を伴う抗甲状腺ペルオキシダーゼ抗体［TPO Ab］の産生を含む）
4) 疾患に関連する主要な心血管イベント：脳卒中、主要な一過性脳虚血発作、心筋梗塞、不安定狭心症、急性末梢動脈閉塞性疾患、肺梗塞（肺塞栓症）、内臓静脈血栓症（腸間膜梗塞）、門脈血栓症、バッド・キアリ症候群、腸骨大腿静脈血栓症（深部静脈血栓症）、その他の主要な事象（前述のイベント以外で、入院に至り「不可逆的な障害に至った」又は「生命を脅かした」血管イベントとして定義）、大出血（1 g/dL 以上のヘモグロビン［HGB］減少、又は赤血球の輸血が必要）

一方、国内で実施した A19-201 試験では、試験実施計画書にて AESI を「心血管事象、出血事象、血栓事象、精神医学的事象など」と定義し、実際に発現した事象の内容を確認した上で AESI に分類した。なお、疾患（PV）に関連する心血管 AESI は以下の事象とした：脳卒中、主要な一過性脳虚血発作などの脳血管イベント、心筋梗塞、不安定狭心症、急性末梢動脈閉塞性疾患、他の大動脈イベント、肺梗塞（肺塞栓症）、内臓静脈血栓症（腸間膜梗塞）、門脈血栓症。

（2）有害事象の評価

- 治験薬との関連性

国内第 II 相 A19-201 試験では、治験薬との関連性を判定する際に治験薬概要書を参照し、被験者の基礎疾患を考慮に入れた上で臨床的な判断を行い、「関連なし」、「おそらく関連なし」、「関連あるかもしれない」、「おそらく関連あり」、又は「関連あり」の区分で判定した。また、「関連あるかもしれない」、「おそらく関連あり」、又は「関連あり」と判定された AE を、治験薬と関連のある AE とした。海外 4 試験では、反応パターン、時間的関係、併用薬、合併症、既往歴などの関連因子を考慮し、AE と治験薬との関連性を判定し、以下の区分を用いた（表 2.7.4-3）。

表 2.7.4-3 各試験での治験薬との関連性区分

試験	区分	定義
PEGINVERA 試験	はい	治験薬と AE の間に合理的な関連性がある。
	いいえ	治験薬と AE の間に合理的な関連性がない。
PROUD-PV 試験 CONTINUATION-PV 試験	関連あり	・正当な理由と、「もっともらしい」、「考えられる」、「可能性が高い」という意味で関連性を仮定するのに十分な情報がある。 ・関連が「不確実」、「疑わしい」可能性（例：データ欠損、不十分な証拠など）があるものの、それが不可能ではなく、可能性が低いという意味で関連の可能性を示す十分な情報がある。
	関連なし	事象と治験薬投与との関連性の可能性がない。 （＝治験薬投与を合理的に疑う関連性がない）
PEN-PV 試験	可能性あり	治験薬投与と事象の時間的関係から関連性があり、他の薬物、治療介入又は基礎疾患が、発現した事象に対する十分な説明にならない。
	可能性なし	治験薬投与と事象の時間的関係から関連性が低く、他の薬物、治療介入又は基礎疾患が、発現した事象に対する十分な説明となる。

- 重症度

AE の重症度は、以下の有害事象共通用語規準（CTCAE）の分類に基づいて評価した（表 2.7.4-4）。

表 2.7.4-4 CTCAE 分類

グレード	重症度・定義
グレード 1	軽度；無症候性又は軽度の症状；臨床又は診断の観察のみ；介入なし
グレード 2	中等度；最小限／局所的／非侵襲的な介入；年齢に適した日常生活の基本的活動（ADL）*の制限
グレード 3	重度又は臨床的に重大であるが、直ちに生命を脅かす事象ではない；入院又は入院の延長；セルフケア ADL**の制限
グレード 4	生命を脅かす転帰、緊急介入
グレード 5	AE に関連する死亡

*：食事の用意、食料品や衣料品の購入、電話の使用、お金の管理、など
**：入浴、衣服の着脱、自ら摂食する、トイレの使用、薬の服用、寝たきりではない、など

（3）有害事象の解析

すべての治験薬投与下の AE（TEAE）を ICH 国際医薬用語集（MedDRA）でコード化した。複数の用語を含む症状／診断名は単独の基本語（PT）に分け、個々の事象としてカウントした。TEAE の発現例数、発現件数、発現率（器官別大分類［SOC］別、PT 別）を集計し、治験薬との関連性別、CTCAE 分類別の頻度表を作成し、以下の種類別に解析した。

- すべての TEAE
- SAE
- AESI（PEGINVERA 試験を除く）
- 死亡に至った事象
- 試験中止に至った事象
- 減量／投与中断に至った事象

なお、各試験で用いた MedDRA version を表 2.7.4-5 に示す。

表 2.7.4-5 各試験で用いた MedDRA version

	試験	試験相	Version
国内	A19-201 試験	II	23.0
海外	PEGINVERA 試験	I/II	18.1
	PROUD-PV 試験	III	18.1
	CONTINUATION-PV 試験	IIIb	18.1
	PEN-PV 試験	III	18.1

臨床検査

全 5 試験での臨床検査項目を表 2.7.4-6 に示す。

表 2.7.4-6 臨床検査項目

臨床検査項目	国内	海外			
	A19-201 試験 (第 II 相)	PEGINVERA 試験 (第 I/II 相)	PROUD-PV 試験 (第 III 相)	CONTINUA-TION-PV 試験 (第 IIIb 相)	PEN-PV 試験 (第 III 相)
血液学的検査					
HGB、HCT、PLT、RBC	○	○	○	○	○
WBC 及び分画*	○	○	○	○	○
MCV	○		○	○	○
血液生化学検査					
Na^+、K^+、Ca^{2+}、Cl^-	○	○	○	○	○
BUN（又は尿素）、尿酸	○	○	○	○	○
ALP、ALT、AST、GGT	○	○	○	○	○
LDH、総ビリルビン	○	○	○	○	○
クレアチニン、血糖	○	○	○	○	○
総蛋白、アルブミン	○	○	○	○	○
コレステロール、アミラーゼ	○**	○	○	○	○
リパーゼ、トリグリセリド	○	○	○	○	○
血清鉄、TSH、fT4	○	○	○	○	○
トランスフェリン	○	○***	○	○	○
NT-proBNP（又は BNP）	○				
コリンエステラーゼ		○			
血清フェリチン		○			
血清エリスロポエチン		○			
凝固検査					
PTT（又は aPTT）	○	○	○	○	○
フィブリノーゲン	○	○	○	○	○
PT-INR	○				
免疫学的検査					
ANA、TgAb、TPOAb	○	○	○	○	○
抗 P1101 抗体		○	○	○	○
尿検査					
尿 pH、尿糖、尿-赤血球、	○		○	○	○
尿-白血球、尿蛋白、尿-亜硝酸塩	○		○	○	○
β_2-ミクログロブリン	○		○	○	
妊娠検査	○	○	○	○	○

*：好中球、リンパ球、単球、好酸球、好塩基球、網状赤血球
**：低比重リポタンパク質（LDL）、高比重リポタンパク質（HDL）を含む
***：トランスフェリン飽和度を含む
HGB：ヘモグロビン、HCT：ヘマトクリット、PLT：血小板数、RBC：赤血球数、WBC：白血球数、MCV：平均赤血球容積、BUN：血中尿素窒素、ALP：アルカリホスファターゼ、ALT：アラニンアミノトランスフェラーゼ、AST：アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ、GGT：γ-グルタミルトランスフェラーゼ、LDH：乳酸脱水素酵素、TSH：甲状腺刺激ホルモン、fT4：遊離サイロキシン、NT-proBNP（BNP）：N 末端脳性ナトリウム利尿ペプチド（脳性ナトリウム利尿ペプチド）、PTT（aPTT）：部分トロンボプラスチン時間（活性化部分トロンボプラスチン時間）、PT-INR：プロトロンビン時間-国際標準比、ANA：抗核抗体、TgAb：抗サイログロブリン抗体、TPOAb：抗甲状腺ペルオキシダーゼ抗体

（1）肝機能検査

ペグ化 IFN 投与患者では血清中の肝酵素値増加が観察されるため、肝酵素値（ALT、AST、GGT）、総ビリルビンをスクリーニング（SCR）時、各評価時、早期中止時、（可能ならば）追跡時に測定した。用量減少にもかかわらず、肝酵素値の増加が進展し、臨床的に意義のある場合や直接ビリルビン増加を伴う場合、各症例の試験を中止した。

（2）免疫学的検査

SCR 時に ANA 陽性が確認された場合、患者は試験に組み入れられ、その後自己免疫疾患の症

状が認められた場合、治験依頼者と治験責任医師がケースバイケースで検討した。また、試験期間中に初めて ANA 陽性が確認された場合、治験依頼者と治験責任医師の合意により試験を中止した。ANA 陽性が確認された症例で、自己免疫疾患の徴候、症状が認められた場合には、直ちに当該症例の試験を中止した。

試験期間中に TgAb 陽性、TPOAb 陽性（又は両方）が確認された症例の試験は継続したが、集中モニタリングの対象とした。臨床的に意義のある甲状腺機能障害（甲状腺機能亢進／低下の臨床症状）が認められた場合、当該症例の試験を中止した。

（3）定期的な臨床検査

血液学的検査、血液生化学検査、尿検査、凝固検査などの定期的な臨床検査は、各医療機関で実施し、一般的な状態を評価した。

他の安全性評価項目

（1）バイタルサイン

脈拍数、血圧（収縮期／拡張期）、体温を測定した。

（2）標準 12 誘導心電図（ECG）

各試験の規定の評価時に、全例の ECG を評価した。評価項目は、PR 間隔、QRS 間隔、心拍数、QTcB、QTcF などとした。PROUD-PV 試験では、左室駆出率（LVEF）を確認するために心エコー、マルチゲート取得（MUGA）スキャン、ECG を測定し、心血管状態の悪化が認められた場合には、追加の心エコー、MUGA スキャン、ECG を測定した。

（3）身体的検査

一般状態、呼吸器系、心血管系、消化器系、筋骨格系、皮膚系、リンパ系、神経系を確認した。

（4）ECOG パフォーマンスステータス

ECOG パフォーマンスステータスは、グレード 0（全く問題なく活動）～5（死亡）の 6 段階で評価した（表 2.7.4-7）。

表 2.7.4-7 ECOG パフォーマンスステータス

グレード	ECOG
0	全く問題なく活動できる。発病前と同じ日常生活が制限なく行える。
1	肉体的に激しい活動は制限されるが、歩行可能で、軽作業や座っての作業は行うことができる。例：軽い家事、事務作業
2	歩行可能で自分の身の回りのことはすべて可能だが作業はできない。 日中の 50%以上はベッド外で過ごす。
3	限られた自分の身の回りのことしかできない。 日中の 50%以上をベッドか椅子で過ごす。
4	全く動けない。自分の身の回りのことは全くできない。 完全にベッドか椅子で過ごす。
5	死亡

（5）不安・抑うつ尺度（HADS）

PEGINVERA 試験を除く 4 試験では、HADS を用いて各症例の状態を評価した。HADS は患者の不安、抑うつの段階を評価するために、医師、セラピストが一般的に用い、患者の自己申告による質問票である。HADS は 14 の質問（2.7.4.7.1 不安・抑うつ尺度（HADS））で構成され、先週以前の状態に基づき各症例が評価した。各質問には 4 段階（0～3 点の尺度）で回答し、最大スコアは抑うつスケール、不安スケールともに 21 点である。スコア 11 以上は気分障害を有する可能性を示し、スコア 8～10 はそれぞれの状態が存在することを示唆する。HADS は 4 つのカテゴリー（正常 0～7、軽度 8～10、中等度 11～15、重度 16～21 [Snaith RP, 2003]）に分かれており、症状の重症度評価や、身体的、精神的なプライマリケアを要する患者や一般の人々の不安障害や抑うつを同定するためによく用いられる [Bjelland I, 2002]。また、HADS は IFNα による精神神経系の副作用の評価に有効なツールとして確認され [Kraus MR, 2005]、精神科医でない医師も利用できる [Olssøn I, 2005]。

各試験では、HADS スコアを以下のように用いた。

- 両サブスケールともに HADS スコアが 0～7 の症例は、試験に組み入れられた又は試験を継続した。
- サブスケールの片方又は両方の HADS スコアが 8～10 の症例は、精神科医の評価を受け、各症例の状態に応じて、試験への組入れの適格／不適格、又は試験の継続／中止を判断した。
- サブスケールの片方又は両方の HADS スコアが 11 以上の症例は、試験に組み入れらなかった又は試験を中止した。

なお、各試験の継続／中止は、治験依頼者と治験責任医師の合意の上で決定した。

（6）眼科検査

PEGINVERA 試験を除く 4 試験では、眼科検査として、視力検査、細隙灯検査、眼圧測定、眼底検査を実施し、視力悪化、視覚症状のあるすべての症例は、眼科医の問診を必須とした。

（7）胸部 X 線検査

国内外 3 試験（A19-201 試験、PROUD-PV試験、CONTINUATION-PV試験）では、各試験の規定の評価時に、胸部 X 線検査を実施した。なお、「安全性フォローアップを目的として要実施」でない限り、中止時の胸部 X 線検査は実施しなかった。

（8）QOL（EQ-5D-3L）

EQ-5D 3 レベル版（EQ-5D-3L）は 1990 年に導入され、基本的に 2 ページ（記述式と視覚アナログ尺度［VAS］）で構成される。

EQ-5D-3L の記述箇所は 5 問（「移動の程度」、「身の回りの管理」、「ふだんの活動」、「痛み／不快感」、「不安／ふさぎ込み」）からなり、各質問に対し 3 段階（問題ない／いくらか問題がある／著しく問題がある）で回答する。海外 3 試験（PROUD-PV 試験、CONTINUATION-P V 試験、PEN-PV 試験）では、試験期間中に、各症例は各質問の最も適切な状態をチェックし、健康状態を回答した。

2.7.4.1.1.3 用量漸増スケジュール

A19-201 試験（国内第Ⅱ相）（5.3.5.2.1）

P1101 の用量：

選択基準を満たし除外基準に抵触しない被験者に P1101 を投与した。P1101 を開始用量 100 μg（0 週時）で 2 週間に 1 回皮下投与した。用量は 2 週ごとに 50 μg ずつ、500 μg まで又は奏効（主要評価項目で定義）が得られるまで増量し、試験期間中、その用量を維持した。安全性又は忍容性の理由による 1 つ前の用量レベルへの用量調整を許容した。HU 前治療から P1101 投与への移行（HU 前治療例）には、以下の用量規定を適用した（表 2.7.4-8）。

表 2.7.4-8 HU から P1101 への切り替え時の用量規定（A19-201 試験）

時期	HU の用量（／週）	P1101 の用量
1～2 週時	ベースライン時の用量	50 μg
3～12 週時 可能な限り HU 早期中止を推奨	2 週ごとに HU 投与量を 250～500 mg減量する。	2 週ごとに P1101 の投与量を 50 μgずつ増量する。
13 週時以降	投与中止	血液学的完全奏効が可能な用量の単剤療法

Source： 5.3.5.2.1 A19-201 試験総括報告書 9.4.1 章

P1101 の 300 μg 超の日本人への投与経験がなかったことから、300 μg を超える用量の投与後は、各症例の安全性を確保し、緊急時に迅速かつ適切に対応するため、全例を注意深く観察する方法を導入した。具体的には、P1101 を 300 μg 超（350、400、450 又は 500 μg）で投与した場合、全例を 2 日間入院させ（投与日を含む）、投与 2 日後に各医療機関の治験責任医師の評価で、臨床的に重大な副作用のエビデンスがない場合は退院させた。各医療機関の治験責任医師は 15 日目まで（前回の投与から次回の投与まで）のすべての安全性データを収集、検討し、用量漸増のいずれかの中止基準に到達しているかどうかを判定し、前回の用量レベルが安全かつ忍容性が良好であると判断した場合のみ、次の高用量レベルに増量した。500 μg 投与後の安全性確認は、500 μg への増量までの期間が 32 週を超えないこと、併せて 350、400、450 μg 投与後と同様、試験実施計画書の基準に基づいて、増量後 2 週以内（次回評価時［投与 15 日後］まで）に、減量、投与中断又は試験中止に至る治験薬と関連のある AE が発現しないことを、各医療機関の治験責任（分担）医師が検討し判断することとした。治験調整医師、各医療機関の治験責任医師、治験依頼者のメディカルモニターは、最初の評価対象 6 例中 5 例で 500 μg の安全性プロファイルに問題がないことを確認した場合、投与後 2 日間の入院観察を「無」とし、残りの症例は入院せずに事前に規定した高用量（350 μg 以上）の投与を可能とした。最初の評価対象 6 例中 2 例以上が忍容性基準に合致しない場合、治験調整医師、各医療機関の治験責任医師、治験依頼者のメディカルモニターが試験継続を総合的に評価することとした。

PEGINVERA 試験（海外第 I／II 相）（5.3.5.2.2）

ステージ I :

ステージ I では、最大耐量（MTD）決定用の用量漸増スケジュールに基づき、各症例に P1101 の 1 用量を 2 週ごとに投与した（表 2.7.4-9）。開始用量は用量レベル 1 とした。

表 2.7.4-9 P1101 の用量レベル（PEGINVERA 試験：ステージ I）

用量レベル	P1101 の用量
用量レベル −1：	50 µg
用量レベル 1：	100 µg
用量レベル 2：	150 µg
用量レベル 3：	250 µg
用量レベル 4：	300 µg
用量レベル 5：	360 µg
用量レベル 6：	450 µg
用量レベル 7：	540 µg

Source： 5.3.5.2.2 PEGINVERA 試験総括報告書 表 9.1

ステージ II :

以下の用量レベルを P1101 の標準投与とした（表 2.7.4-10）。開始用量は用量レベル 1 とし、個々の用量漸増スケジュール（表 2.7.4-11）をすべての症例に適用した。

MTD は「治験薬に関連する CTCTE グレード 3 の毒性、又は長期にわたり患者の健康を妨げる CTCTE グレード 2 の毒性、を発現しない P1101 の最大用量」と定義した。

P1101 の投与開始前に HU で治療されていた症例は、以下の用量規定に従った（表 2.7.4-12）。

表 2.7.4-10 P1101 の用量レベル（PEGINVERA 試験：ステージ II）

用量レベル	P1101 の用量（2 週ごと）
用量レベル −1：	100 µg
用量レベル 1：	150 µg
用量レベル 2：	225 µg
用量レベル 3：	300 µg
用量レベル 4：	400 µg
用量レベル 5：	450 µg

Source： 5.3.5.2.2 PEGINVERA 試験総括報告書 表 9.2

表 2.7.4-11 P1101 の用量漸増スケジュール（PEGINVERA 試験：ステージ II）

時期	処置
1～2 週時	用量レベル 1
3～4 週時	1 用量レベルの用量増加
5～12 週時	MTD まで用量増加
13 週時以降	維持用量（= MTD）

Source： 5.3.5.2.2 PEGINVERA 試験総括報告書 表 9.3

表 2.7.4-12 HU、P1101 併用時の用量規定（PEGINVERA 試験：ステージ II）

時期	HU の用量（／週）	P1101 の用量
1～2 週時	ベースライン時の用量	用量レベル 1
3～12 週時 可能な限り HU 早期中止を推奨	・血液学的パラメータ（PLT、WBC、HCT）に従って、12 週時までに HU の完全な投与中止を考慮 ・過去に用いた HU 用量の 20%～40%で減量（2 週ごとに減量）	MTD まで用量増加
13 週時以降	投与中止	維持用量（= MTD）

Source： 5.3.5.2.2 PEGINVERA 試験総括報告書 表 9.4

PROUD-PV 試験（海外第 III 相）（5.3.5.1.1）

P1101 と HU の用量：

PROUD-PV 試験では、各症例へ投与した P1101 の 2 週ごとの用量が最高 500 μg を超えることはなかった。P1101 の開始用量は用量レベル 2 とし、各来院日（2 週ごと）に用量変更を評価した。

HU は朝と夕方に服用するため、1 日用量を 2 分割した。HU の開始用量は用量レベル 2 とし、各来院日（2 週ごと）に用量変更を評価した。P1101 と HU の用量レベルを表 2.7.4-13 に示す。

表 2.7.4-13 P1101 と HU の用量レベル（PROUD-PV 試験）

用量レベル	P1101 の用量（2 週ごとに皮下投与）	HU の用量
1	50 μg：HU からの切り替え例の開始用量	500 mg／2 日ごと
2	100 μg：P1101 単剤治療例の開始用量	500 mg／日：開始用量
3	150 μg	500 mg／日と 1000 mg／日を交互に
4	200 μg	1000 mg／日
5	250 μg	1000 mg／日と 1500 mg／日を交互に
6	300 μg	1500 mg／日
7	350 μg	1500 mg／日と 2000 mg／日を交互に
8	400 μg	2000 mg／日
9	450 μg	2500 mg／日
10	500 μg	3000 mg／日

1 日用量が 1500 mg の場合は同日に 1000 mg と 500 mg に分けて服用し、2500 mg の場合は同日に 1500 mg と 1000 mg に分けて服用した。
Source： 5.3.5.1.1 PROUD-PV 試験総括報告書 表 9.4-1, 9.4-2

HU から P1101 に切り替える症例の用量：

P1101 群に無作為化され、HU から P1101 に切り替える症例の用量規定を表 2.7.4-14 に示す。

表 2.7.4-14 HU から P1101 への切り替え時の用量規定（PROUD-PV 試験）

時期	HU の用量（／週）	P1101 の用量
1～2 週時	ベースライン時の用量	用量レベル 1
3～12 週時 可能な限り HU 早期中止を推奨	・2 週ごとに過去に用いた HU 用量より低いレベルに減量 ・適切な低用量レベルがない場合は HU 投与中止	・2 週ごとに次の高い用量レベルに増量 ・適切な高用量レベルがない場合は用量維持
13 週時以降	投与中止	維持用量

Source： 5.3.5.1.1 PROUD-PV 試験総括報告書 表 9.4-3

CONTINUATION-PV 試験（海外第 IIIb 相）（5.3.5.1.2）

各症例が最適な疾患奏効を達成する P1101 の用量は、先行試験（PROUD-PV 試験又は PEN-PV 試験）で決定した。来院間隔に応じて 2、3 又は 4 週ごとに各症例に投与した P1101 用量レベルを表 2.7.4-15、表 2.7.4-16 に示す。

表 2.7.4-15 2、3 又は 4 週ごとに投与（皮下注）した P1101 用量レベル（CONTINUATION-PV 試験）

用量レベル	P1101 の用量（2 週ごとに皮下投与）	P1101 の投与量 (mL)
1	NA	NA
2	100 µg	0.2 mL
3	150 µg	0.3 mL
4	200 µg	0.4 mL
5	250 µg	0.5 mL
6	300 µg	0.6 mL
7	350 µg	0.7 mL
8	400 µg	0.8 mL
9	450 µg	0.9 mL
10	500 µg*	1.0 mL

*：最高用量は 2 週ごとで 500 µg を超えることはなかった。
Source： 5.3.5.1.2-2 CONTINUATION-PV 試験総括報告書［36 ヵ月時］ 表 9-1

表 2.7.4-16 2、3 又は 4 週ごとに投与（プレフィルドペン自己注射）した P1101 用量レベル（CONTINUATION-PV 試験）

用量レベル	用量	ペンの本数／用量
1	50 µg	1（1 本から 50 µg）
2	100 µg	1（1 本から 100 µg）
3	150 µg	1（1 本から 150 µg）
4	200 µg	1（1 本から 200 µg）
5	250 µg	1（1 本から 250 µg）
6*	300 µg	2（1 本から 250 µg、もう 1 本から 50 µg）
7	350 µg	2（1 本から 250 µg、もう 1 本から 100 µg）
8	400 µg	2（1 本から 250 µg、もう 1 本から 150 µg）
9	450 µg	2（1 本から 250 µg、もう 1 本から 200 µg）
10	500 µg**	2（1 本から 250 µg、もう 1 本から 250 µg）

*：300 µg 以上の用量を投与するためプレフィルドペン 2 本を要した。
**：最高用量は 2 週ごとで 500 µg を超えることはなかった。
Source： 5.3.5.1.2-2 CONTINUATION-PV 試験総括報告書［36 ヵ月時］ 表 9-2

PEN-PV 試験（海外第 III 相）（5.3.5.2.3）

各症例が最適な疾患奏効を達成する P1101 の用量は PROUD-PV 試験で決定し、CONTINUATION-PV 試験で継続した。2 週ごとにプレフィルドペンで投与した P1101 の用量レベルを表 2.7.4-17 に示す。

表 2.7.4-17 2 週ごとにプレフィルドペンで投与した P1101 の用量レベル（PEN-PV 試験）

用量レベル	用量	ペンの本数／用量
1	50 µg	1（1 本から 50 µg）
2	100 µg	1（1 本から 100 µg）
3	150 µg	1（1 本から 150 µg）
4	200 µg	1（1 本から 200 µg）
5	250 µg	1（1 本から 250 µg）
6*	300 µg	2（1 本から 250 µg、もう 1 本から 50 µg）
7	350 µg	2（1 本から 250 µg、もう 1 本から 100 µg）
8	400 µg	2（1 本から 250 µg、もう 1 本から 150 µg）
9	450 µg	2（1 本から 250 µg、もう 1 本から 200 µg）
10	500 µg**	2（1 本から 250 µg、もう 1 本から 250 µg）

*：300 µg 以上の用量を投与するためプレフィルドペン 2 本を要した。
**：最高用量は 2 週ごとで 500 µg を超えることはなかった。
Source： 5.3.5.2.3 PEN-PV 試験総括報告書 表 9-1

最初の PEN-PV 試験では、上記の P1101 用量計画に基づいた結果、250 µg プレフィルドペンの使用は安全かつ効果的であり、症例の大部分は 250 µg を超える用量を用いた。次の CONTINUATION-PV 試験のサブ試験では、500 µg プレフィルドペンの使用を評価した。計 23 例が組み入れられ、計 46 回の投与で局所忍容性の変動は認められなかった。また、P1101 に対する安全性の追加の懸念は認められなかった。

2.7.4.1.2 全般的な曝露状況

A19-201 試験（国内第 II 相）（5.3.5.2.1）

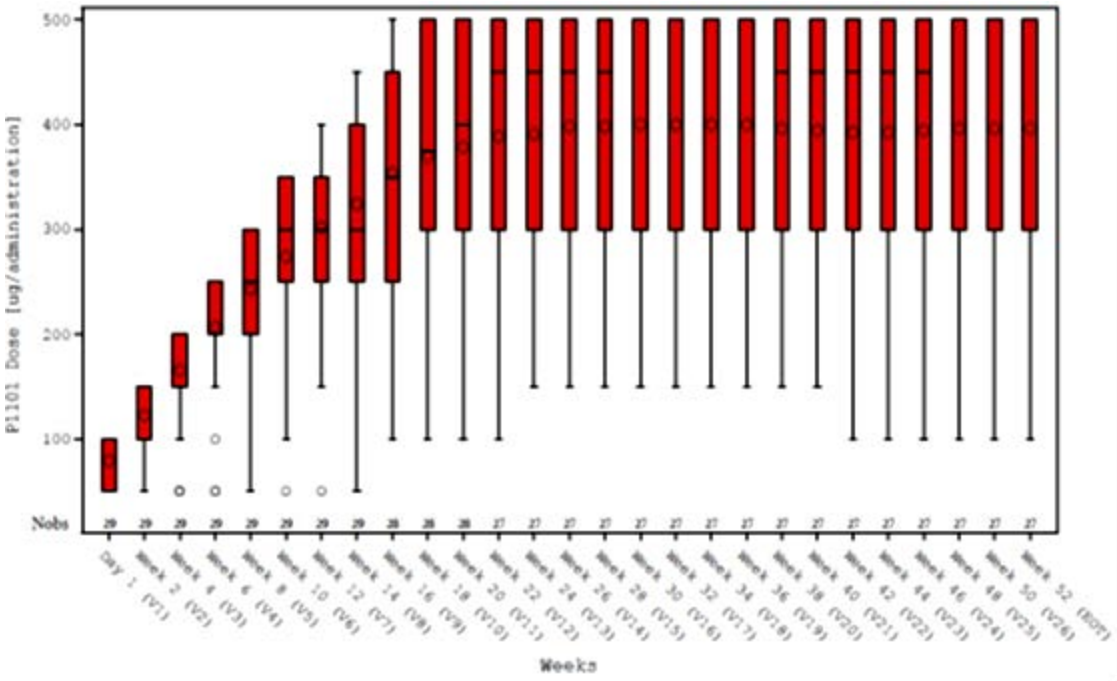
全 29 例での P1101 の平均投与期間は 361.6 日（中央値 378、範囲 112～385：表 2.7.4-18)であった。累積平均投与量（標準偏差［SD］）は 8679.3 µg（±3152.42）、4 週あたりの平均投与量は 662.5 µg であった。試験終了時点での P1101 投与量の平均値（SD）及び中央値は、それぞれ 396.3 µg（±132.96）、500 µg であった。最大プラトー用量には、投与開始約 18 週後に到達した（図 2.7.4-1）。

表 2.7.4-18 P1101 の投与期間、投与量（A19-201 試験）

項目	解析データ	N = 29
投与期間（日数）	平均値 (SD)	361.6 (±63.58)
	Q1～Q3	378.0～378.0
	中央値	378.0
	最小 / 最大	112 / 385
最大用量（µg）	平均値 (SD)	400.0 (±121.74)
	Q1～Q3	300.0～500.0
	中央値	500.0
	最小 / 最大	150 / 500
累積投与量（µg）	平均値 (SD)	8679.3 (±3152.42)
	Q1～Q3	6450.0～11250.0
	中央値	9750.0
	最小 / 最大	1900 / 11700
平均投与量（µg/4 週）	平均値 (SD)	662.5 (±198.96)
	Q1～Q3	479.1～833.3
	中央値	724.1
	最小 / 最大	241 / 867

Q1：25%点、Q3：75%点
Source：5.3.5.2.1 A19-201 試験総括報告書表 14.1.3.1

図 2.7.4-1 P1101 投与量：評価時別（A19-201 試験［ITT］）



各評価時の例数はボックスプロット下に示し、ボックス内のラインは中央値、ひし形は平均値を示す。
Source：5.3.5.2.1 A19-201 試験総括報告書図 14.1

PEGINVERA 試験（海外第 I／II 相）（5.3.5.2.2）

ステージ I :

ステージ I に組み入れられた全 25 例に治験薬 1 用量を投与し、2 回目の投与は初回投与サイクル後とした。各用量（50 µg、100 µg、150 µg、225 µg、300 µg、360 µg、450 µg、540 µg）あたり 3 例に投与し、追加 1 例を 300 µg の用量グループに組み入れた。

初回投与と 2 回目投与間の平均日数は 14.4 日（SD 1.08、範囲 13～17）であり、平均投与量は初回投与時が 273.0 µg（中央値 300、範囲 50～540）、2 回目投与時が 270.0 µg（中央値 225、範囲 50～540）であった。

ステージ II :

全 51 例に治験薬を投与し、4 例が除外基準 10（臨床的に重大な精神障害［うつ病、不安、睡眠障害を含むがこれらに限定されない］の既往又は現在有している患者）、1 例が除外基準 6（HU 以外の細胞減少治療薬や他の治験薬を投与中の患者）に抵触したため、最大の解析対象集団（FAS）から除外した（5.3.5.2.2 PEGINVERA 試験総括報告書 表 10.1.5）。よって、FAS（N＝46）での治験薬投与量を表 2.7.4-19 に示す。

治験薬の平均投与回数は 61.4 回（中央値 71.5、範囲 2～140）、平均投与期間（初回投与～最終投与）は 187.5 週（中央値 242.7、範囲 2～372）、各症例の平均用量は 236.6 µg（中央値 226.8、範囲 56～540）、平均累積投与量は 15094 µg（中央値 11638、範囲 300～54240）であった（治験薬投与量と用量を 5.3.5.2.2 PEGINVERA 試験総括報告書 表 14.2.1、14.3.2.1、14.3.2.2 に示した）。

表 2.7.4-19 治験薬投与量と用量：FAS（PEGINVERA 試験）

	投与回数	投与期間（週）*	開始用量 (µg)	最終用量 (µg)	最小用量 (µg)	最大用量 (µg)	平均用量 (µg)	累積投与量 (µg)
N / 欠測	46 / 0	46 / 0	46 / 0	46 / 0	46 / 0	46 / 0	46 / 0	46 / 0
平均値	61.4	187.5	233.7	196.1	152.4	358.4	236.6	15094
(SD)	(±42.37)	(±139.7)	(±131.5)	(±124.8)	(±99.20)	(±109.4)	(±110.0)	(±14176)
中央値	71.5	242.7	150.0	150.0	150.0	360.0	226.8	11638
最小 / 最大	2 / 140	2 / 372	50 / 540	50 / 540	50 / 540	150 / 540	56 / 540	300 / 54240

*：投与期間は、初回投与日（Day 0）から最終投与日の週数として算出した。
Source：5.3.5.2.2 PEGINVERA 試験総括報告書 表 14.2.2

PROUD-PV 試験（海外第 III 相)(5.3.5.1.1）

全例での平均投与期間は 48.1 週（中央値 52、範囲 2～57）であり、両群で同程度であった（表 2.7.4-20）。

表 2.7.4-20 全体での治験薬投与期間

投与期間（週）	P1101 群	HU 群	全例
N	127	127	254
中央値 (Q1～Q3)	52.1 (51.9～52.1)	52.0 (51.9～52.1)	52.0 (51.9～52.1)
平均値 (SD)	48.1 (±10.71)	48.1 (±11.85)	48.1 (±11.26)
最小 / 最大	4 / 57	2 / 55	2 / 57

Q1：25%点、Q3：75%点
Source：5.3.5.1.1 PROUD-PV 試験総括報告書 表 12.1-1

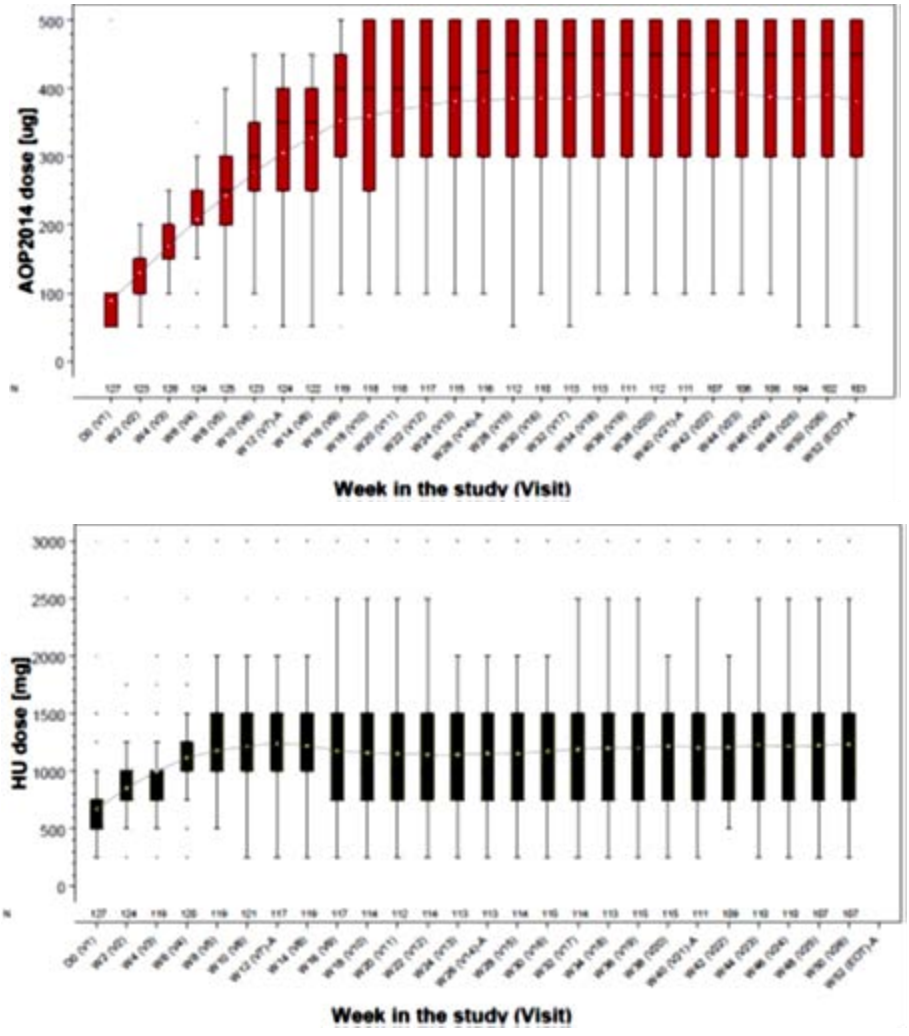
計 254 例に少なくとも 1 回 P1101 又は HU を投与した。投与終了時（12 ヵ月時）の P1101 の平均投与量（SD）は 382 µg（±141）、中央値は 450 µg であった。投与終了時（12 ヵ月時）の HU の

平均投与量（SD）は 1234 mg／日（±620）、中央値は 1000 mg／日であった（評価時別の投与量の要約は、5.3.5.1.1 PROUD-PV 試験総括報告書 表 14.2.1.1.1 に示した）。

P1101 群の 47 例が HU 前治療されており、42 例が試験組入れ時に HU を投与されていた。P1101 群での HU 併用例は経時的（投与開始日［Visit 1］～12 週時［Visit 7］の間）に減少し、14 週時（Visit 8）には 0 例であった（5.3.5.1.1 PROUD-PV 試験総括報告書 表 14.2.1.1.1、14.2.1.3.1）。

P1101 群（FAS）での最大プラトー用量（中央値 450 µg［用量レベル 9］）到達は HU 群とは異なり 28 週時であり、HU 群（FAS）の最大プラトー用量（中央値 1250 mg［用量レベル 5］）は既に 8 週時に到達していた（図 2.7.4-2）。P1101 群では、各症例の用量レベルに従ったことから、28 週時のプラトー用量への到達例数の割合は 0.89%（用量レベル 1）～40.18%（用量レベル 10）の範囲にあった（表 2.7.4-21）。

図 2.7.4-2 治験薬投与量：評価時別（PROUD-PV 試験［FAS］）



上図－P1101 群（AOP2014）、下図－HU 群
Source：5.3.5.1.1 PROUD-PV 試験総括報告書 図 14.2.1.1, 14.2.1.2

表 2.7.4-21 28 週時の症例数：P1101 の用量レベル別

P1101 の用量レベル	用量	例数 (%)
1	50 µg	1 (0.89%)
2	100 µg	4 (3.57%)
3	150 µg	7 (6.25%)

4	200 µg	3 (2.68%)
5	250 µg	9 (8.04%)
6	300 µg	9 (8.04%)
7	350 µg	11 (9.82%)
8	400 µg	11 (9.82%)
9	450 µg	12 (10.71%)
10	500 µg	45 (40.18%)

Source： 5.3.5.1.1 PROUD-PV試験総括報告書表 14.2.1.1.1

上記のデータに基づくと、プラトー用量に到達するまでに HU 群と P1101 群で 20 週の差があった。また、有効量に到達するまでの両群間での薬物動態の差異は、導入期の治験薬用量変更を反映したものであった。

- 漸増期 8 週時に奏効を達成し（＝維持用量に到達）、用量変更がなかった症例の割合は、P1101 群 17.6%、HU 群 32.8%であった。増量が必要な症例の割合は、HU 群（38.5%）に比べて P1101 群（71.2%）で明らかに高かった（5.3.5.1.1 PROUD-PV 試験総括報告書 表 14.2.1.2.1）。

- 12 週時でもこの差は明らかであり、奏効を達成し用量変更がなかった症例の割合は P1101 群 27.2%、HU 群 42.6%であった。P1101 群では 59.2%が増量し（HU 群では 18.0%が増量）、12 週時で有効量に到達しなかった割合が高かった（5.3.5.1.1 PROUD-PV 試験総括報告書 表 14.2.1.2.1）。

最高有効用量には HU 群でより早く到達したが、治験薬との関連が疑われる AE（＝治験薬が毒性を示した事象）により減量に至った症例の割合は、HU 群（51.2%）が P1101 群（25.2%）の 2 倍であった（表 2.7.4-22）。治験薬との関連が疑われる AE 発現により投与中断に至った症例の割合は、両群で同程度であった（11.8%）。更に注目すべきこととして、P1101 群では、最高用量（用量レベル 10）到達例の 43.3%は用量変更がなかった（HU 群では 5.5%）。なお、奏効を達成した（＝維持用量に到達）症例の割合は、すべての評価時で P1101 群 74.8%、HU 群 88.2%であった（表 2.7.4-22）。

PROUD-PV 試験の P1101 群完了例 106 例のうち、11 例が CONTINUATION-PV 試験に移行しなかった（PEN-PV 試験にも移行せず）。投与終了時（12 ヵ月時）、103 例（5.3.5.1.2 CONTINUATION-PV 試験に移行した 95 例 ＋他の試験に移行しなかった 8 例）に P1101 を投与した。

表 2.7.4-22 治験薬の用量変更－有／無の理由：すべての評価時（PROUD-PV 試験［FAS］）

用量変更	内容	P1101 群 N = 127	HU 群 N = 127	全体 N = 254
変更なし	計	121 (95.3%)	122 (96.1%)	243 (95.7%)
	最高用量（用量レベル 10）に到達	55 (43.3%)	7 (5.5%)	62 (24.4%)
	MTD を維持	8 (6.3%)	11 (8.7%)	19 (7.5%)
	その他の理由（治験依頼者と協議）	19 (15.0%)	27 (21.3%)	46 (18.1%)
	奏効達成（用量維持）	95 (74.8%)	112 (88.2%)	207 (81.5%)
減量	計	36 (28.3%)	81 (63.8%)	117 (46.1%)
	治験薬との関連が疑われる有害事象発現	32 (25.2%)	65 (51.2%)	97 (38.2%)
	その他の理由（治験依頼者と協議）	1 (0.8%)	12 (9.4%)	13 (5.1%)
投与中断	計	21 (16.5%)	20 (15.7%)	41 (16.1%)
	治験薬との関連が疑われる有害事象発現	15 (11.8%)	15 (11.8%)	30 (11.8%)
	その他の理由（治験依頼者と協議）	3 (2.4%)	1 (0.8%)	4 (1.6%)
増量		125 (98.4%)	124 (97.6%)	249 (98.0%)
試験中止		20 (15.7%)	67 (52.8%)	87 (34.3%)

Source：5.3.5.1.1 PROUD-PV試験総括報告書 表 14.2.1.2.1

CONTINUATION-PV 試験（海外第 IIIb 相）（5.3.5.1.2）

CONTINUATION-PV 試験での平均投与期間は、P1101 群が 95.7 週（中央値 130.9、範囲 8～106）、BAT 群が 71.3 週（中央値 78.1、範囲 0～108）であった（表 2.7.4-23）。

表 2.7.4-23 治験薬投与期間（CONTINUATION-PV 試験［36 ヵ月時解析対象集団］）

投与期間（週）	P1101 群	BAT 群
N	95	76
平均値 (SD)	95.7 (±22.42)	71.3 (±29.41)
中央値 (Q1～Q3)	103.9 (101.1～104.3)	78.1 (50.9～94.3)
最小 / 最大	8 / 106	0 / 108

Q1：25%点、Q3：75%点
Source：5.3.5.1.2-2 CONTINUATION-PV試験総括報告書［36 ヵ月時］ 表 14.2.1.1

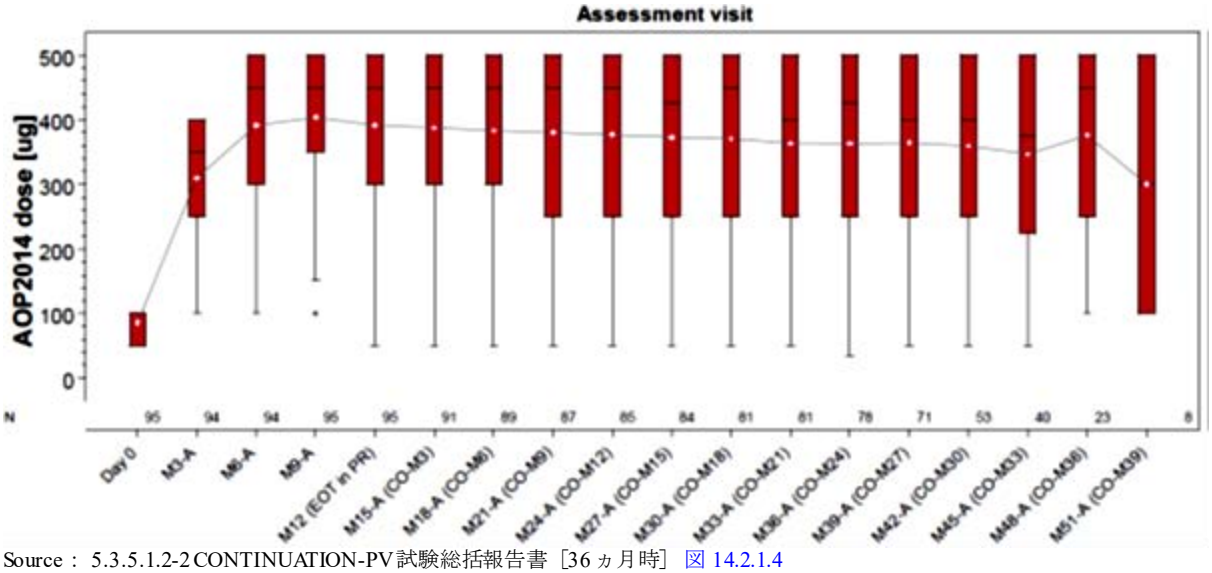
BAT 群（標準的一次治療）と同様に、P1101 群の計 95 例に治験薬を投与した。P1101 の全投与回数は 1844 回であり、36 ヵ月時の平均投与量は 363 μg（中央値 425、範囲 35～500）であった（表 2.7.4-24、図 2.7.4-3）。

表 2.7.4-24 P1101 投与量：36 ヵ月時（CONTINUATION-PV 試験）

投与量 (μg)	P1101 群 (N = 83)
平均値 (SD)	363 (±149)
Q1 / 中央値 / Q3	250 / 425 / 500
最小 / 最大	35 / 500

Q1：25%点、Q3：75%点
Source：5.3.5.1.2-2 CONTINUATION-PV試験総括報告書［36 ヵ月時］ 表 14.2.1.2

図 2.7.4-3 P1101 投与量（CONTINUATION-PV 試験［36 ヵ月時解析対象集団］）



Source： 5.3.5.1.2-2 CONTINUATION-PV 試験総括報告書［36 ヵ月時］ 図 14.2.1.4

BAT 群の全 76 例が CONTINUATION-PV 試験中に PV の一次治療として少なくとも 1 回 HU を投与された。36 ヵ月時では、CONTINUATION-PV 試験完了例 69 例中 61 例は、PV 一次治療としての HU 投与を継続した。残りの 8 例は HU から IFNα に切り替え、そのうち 1 例は後に ruxolitinib に切り替えた（5.3.5.3 ILA 報告書 12.1.2 章）。

PEN-PV 試験（海外第 III 相）（5.3.5.2.3）

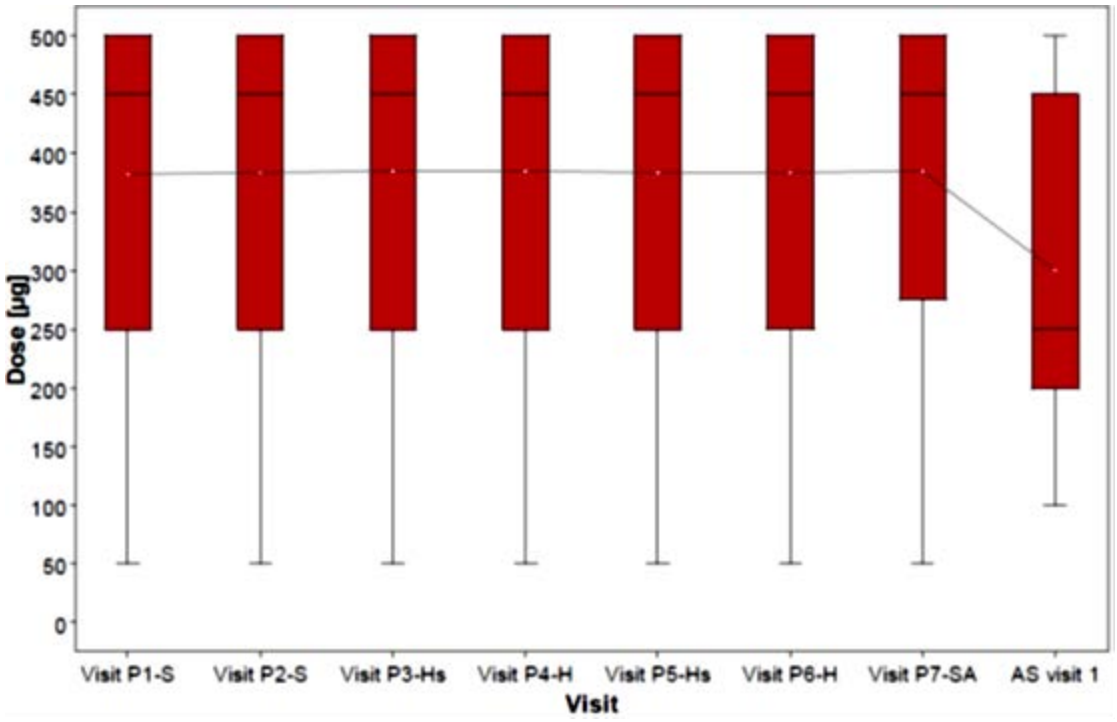
全 36 例に治験薬を投与した。各評価時での治験薬の平均投与量は 382.1 µg（中央値 450、範囲 50～500）であり、その範囲は Visit P1 時（来院時）の 381.9 µg（中央値 450、範囲 50～500）から Visit P3 時（在宅及び来院時）、Visit P4 時（在宅時）、Visit P7 時（評価来院時）の 384.7 µg（中央値 450、範囲 50～500）であった。予定外来院時の治験薬の平均投与量は 300 µg（中央値 250、範囲 100～500）であった（表 2.7.4-25、図 2.7.4-4）。

表 2.7.4-25 治験薬投与量（µg）（PEN-PV 試験［FAS］）

	N = 36			
	n	平均値 (SD)	中央値	最小 / 最大
すべての評価時	257	382.1 (±144.26)	450	50 / 500
ベースライン Visit P1 (0 週時)-S	36	381.9 (±148.40)	450	50 / 500
Visit P2 (2 週時)-S	36	383.3 (±143.43)	450	50 / 500
Visit P3 (4 週時)-Hs	36	384.7 (±144.33)	450	50 / 500
Visit P4 (6 週時)-H	36	384.7 (±144.33)	450	50 / 500
Visit P5 (8 週時)-Hs	36	383.3 (±146.39)	450	50 / 500
Visit P6 (10 週時)-H	36	383.3 (±146.39)	450	50 / 500
Visit P7 (12 週時)-SA	36	384.7 (±144.33)	450	50 / 500
予定外来院時	5	300.0 (±169.56)	250	100 / 500

注：-S＝来院、-H＝在宅（治験薬を在宅投与し来院せず）、-Hs＝在宅及び来院（治験薬を在宅投与後に来院）、-SA＝評価来院
Source： 5.3.5.2.3 PEN-PV 試験総括報告書表 14.3.1.1

図 2.7.4-4 P1101 投与量：評価時別（PEN-PV 試験）



Visit：P1－0 週時、P2－2 週時、P3－4 週時、P4－6 週時、P5－8 週時、P6－10 週時、P7－12 週時、AS－予定外来院時
注：-S＝来院、-H＝在宅（治験薬を在宅投与し来院せず）、-Hs＝在宅及び来院（治験薬を在宅投与後に来院）、-SA＝評価来院
Source： 5.3.5.2.3 PEN-PV 試験総括報告書 図 14.3.1.1

2.7.4.1.3 治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性

全 5 試験の人口統計学的及び他の基準値の特性を表 2.7.4-26 に示す。

CONTINUATION-PV 試験は PROUD-PV 試験からの継続試験であり、人口統計学的特性及び他の特性は、PROUD-PV 試験のベースライン値を用いた。そのため、両試験は同様の値であった。

また、PEN-PV 試験は、PROUD-PV 試験又は CONTINUATION-PV 試験からの移行例が組み入れられたため、既にベースライン時点で P1101 を長期間投与されていた（平均投与期間 15.7 ヵ月［範囲 11.9～20.5］）。したがって、ベースライン時の血液学的パラメータ（HCT、WBC、PLT）や JAK2 V617F アレルバーデン値は、他の試験より低値であった。

更に、PEGINVERA 試験のベースライン値は瀉血後の値であるため、HCT、PLT は PROUD-PV 試験や CONTINUATION-PV 試験より低値であった。

A19-201 試験の人口統計学的特性は、他の海外試験と比べて、年齢が若く、軽量、低身長であり、白人とアジア人の体格差に起因すると考えられる。また、A19-201 試験の基準値の特性は、他の海外試験と比べて、WBC、PLT、JAK2 V617F アレルバーデン値が高かった。

表 2.7.4-26 人口統計学的特性の比較（全 5 試験）

		国内	海外						
		A19-201試験* (第 II相) P1101 投与 N = 29	PEGINVERA 試験 (第 I/II相) P1101 投与 N = 51	PROUD-PV試験 (第 III相)			CONTINUATION-PV 試験 (第 IIIb相)		PEN-PV 試験 (第 III相) P1101 投与 N = 36
				P1101 群 N = 127	HU 群 N = 127	全体 N = 254	P1101 群 N = 95	BAT群 N = 76	
年齢 (歳)	n	29	51	127	127	254	95	76	36
	平均値 (SD)	53.2 (±11.59)	58.7 (±11.46)	58.5 (±10.81)	57.9 (±13.10)	58.2 (±11.99)	57.4 (±10.62)	57.5 (±11.46)	58.5 (±9.99)
	中央値	54	56	60	60	60	58	59	59.5
	最小 / 最大	26 / 72	35 / 82	30 / 85	21 / 81	21 / 85	30 / 85	32 / 79	37 / 77
性別 (n [%])	女性	16 (55.2%)	20 (39.2%)	68 (53.5%)	67 (52.8%)	135 (53.1%)	48 (50.5%)	40 (52.6%)	13 (36.1%)
	男性	13 (44.8%)	31 (60.8%)	59 (46.5%)	60 (47.2%)	119 (46.9%)	47 (49.5%)	36 (47.4%)	23 (63.9%)
人種 (n [%])	白人	0	50 (98.0%)	127 (100%)	127 (100%)	254 (100%)	95 (100%)	76 (100%)	ND
	アジア人	29 (100%)	1 (2.0%)	0	0	0	0	0	
体重 (kg)	n	25	51	127	127	254	95	76	35
	平均値 (SD)	56.7 (±9.18)	77.82 (±13.411)	75.58 (±13.870)	76.64 (±14.564)	76.11 (±14.203)	76.7 (±14.13)	76.7 (±15.16)	75.72 (±15.693)
	中央値	55.6	75.0	75.0	75.0	75.0	76.0	74.5	73.0
	最小 / 最大	44 / 77	55.0 / 115.0	48.6 / 125.0	50.0 / 117.0	48.6 / 125.0	48.6 / 125.0	50.0 / 117.0	50.0 / 115.0
身長 (cm)	n	25	51	127	127	254	95	76	36
	平均値 (SD)	162.7 (±9.78)	172.4 (±9.17)	168.8 (±8.40)	169.7 (±9.32)	169.3 (±8.87)	169.5 (±7.76)	169.8 (±9.33)	171.31 (±8.776)
	中央値	162.2	173	168	170	168.5	168	170	174
	最小 / 最大	147 / 185	150 / 188	149 / 188	145 / 195	145 / 195	153 / 186	152 / 195	154 / 184
HCT (%)	n	29	51	124	126	250	95	76	36
	平均値 (SD)	46.85 (±4.369)	45.14 (±3.962)	49.54 (±5.431)	49.79 (±5.489)	49.67 (±5.451)	48.3 (±5.30)	49.9 (±5.52)	40.81 (±4.061)
	中央値	46.6	44.8	49.6	49.45	49.55	47.7	49.9	41.1
	最小 / 最大	37.7 / 55.4	36.9 / 53.8	37.7 / 65.8	38.5 / 70.8	37.7 / 70.8	36.8 / 61.7	39.8 / 65.0	30.8 / 51.0
WBC (10^9/L)	n	29	51	124	125	249	95	76	36
	平均値±SD	17.07 (±8.824)	11.758 (±5.2392)	12.19 (±5.291)	12.56 (±5.177)	12.37 (±5.227)	11.8 (±4.93)	12.2 (±4.43)	5.899 (±3.1740)
	中央値	15.3	11.1	10.9	10.9	10.9	10.9	11.3	5.115
	最小 / 最大	4.3 / 33.4	4.7 / 30.9	4.6 / 32.9	4.9 / 30.1	4.6 / 32.9	4.0 / 28.0	5.8 / 23.2	3.0 / 16.9
PLT (10^9/L)	n	29	51	124	126	250	95	76	36
	平均値 (SD)	747.3 (±378.32)	457.9 (±186.49)	556.7 (±256.96)	528.3 (±236.43)	542.4 (±246.74)	546.5 (±280.34)	511.9 (±244.31)	226.9 (±127.27)
	中央値	640	429	506.5	466.5	490	488	451	187
	最小 / 最大	269 / 1781	148 / 1016	149 / 1065	135 / 1065	135 / 1065	115 / 1495	165 / 1182	113 / 694
JAK2 V617F アレルバーデン値 (%)	n	29	51	126	125	251	94	74	34
	平均値 (SD)	67.21 (±29.16)	44.35 (±28.68)	41.9 (±23.49)	42.8 (±24.14)	42.4 (±23.77)	42.8 (±23.40)	42.9 (±23.01)	25.14 (±22.370)
	中央値	79.7	42.0	37.3	37.4	37.4	37.3	38.1	18.835
	最小 / 最大	0.021 / 98.278	0.0 / 99.0	0 / 95	0 / 90	0 / 95	2.6 / 94.9	2.5 / 86.6	0.41 / 83.86

*：A19-201 試験での HCT、WBC、PLT は中央検査測定でのデータ

Source： 5.3.5.2.1 A19-201 試験総括報告書 表 14.1.2.1.1, 14.2.3.1.1, 14.2.3.2.1, 14.2.3.3.1, 14.2.3.4.1；5.3.5.2.2 PEGINVERA 試験総括報告書 表 14.1.1.1；5.3.5.1.1 PROUD-PV 試験総括報告書 表 14.1.1.1；5.3.5.1.2-2 CONTINUATION-PV 試験総括報告書［36ヵ月時］ 表 14.1.3.1.1-1；5.3.5.2.3 PEN-PV 試験総括報告書 表 14.1.1

2.7.4.2 有害事象

2.7.4.2.1 有害事象の解析

A19-201 試験（国内第Ⅱ相）（5.3.5.2.1）

治験薬投与下の有害事象（TEAE）は、全 29 例（100.0%）に 292 件発現した（表 2.7.4-27）。グレード 3（重度）以上の TEAE の発現はなかった。全 29 例に発現した 185 件の TEAE が「治験薬との関連あり」と評価された。3 ヵ月ごとの TEAE 発現頻度に大きな差異はなかった（図 2.7.4-5、図 2.7.4-6）。

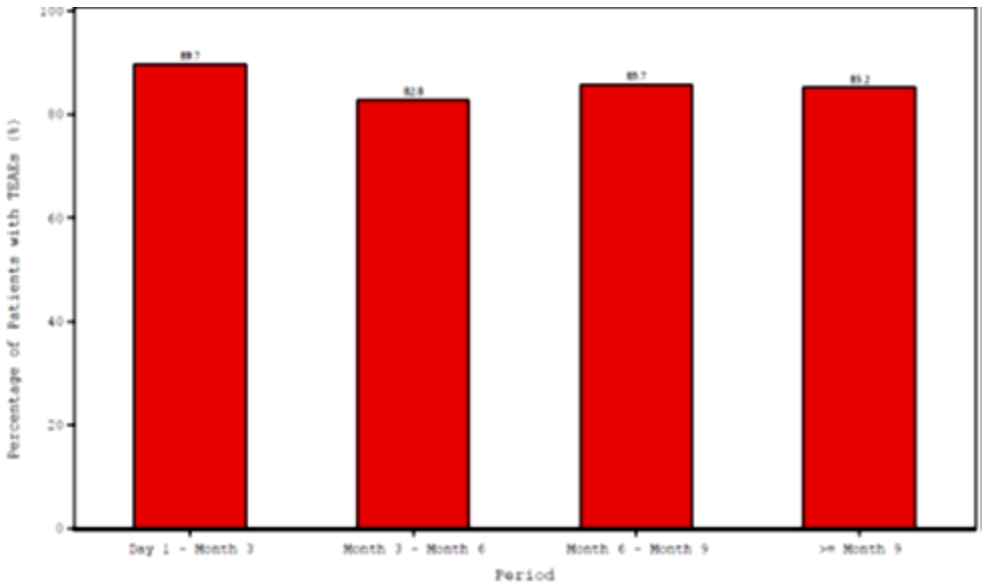
死亡例はなく、重篤な有害事象（SAE）と試験中止に至った TEAE は、各 1 例（3.4%）に 1 件発現した。減量に至った TEAE は 2 例（6.9%）に 6 件発現し、投与中断に至った TEAE の発現はなかった。特に注目すべき有害事象（AESI）は 9 例（31.0%）に 10 件発現した。

表 2.7.4-27 治験薬投与下の有害事象（TEAE）の概要（A19-201 試験）

	N = 29	
	すべての TEAE 発現例数 (%)	治験薬と関連のある TEAE[1)] 発現例数 (%)
治験薬投与下の有害事象 (TEAE)	29 (100.0%)	29 (100.0%)
グレード 3 以上の TEAE	0	0
重篤な有害事象 (SAE)	1 (3.4%)	0
特に注目すべき有害事象 (AESI)	9 (31.0%)	5 (17.2%)
主要な心血管系の PV 関連事象	0	0
精神障害	2 (6.9%)	1 (3.4%)
眼障害	1 (3.4%)	1 (3.4%)
免疫学的反応	3 (10.3%)	3 (10.3%)
グレード 2 以上の症状 [2)]	3 (10.3%)	0
出血性の事象	1 (3.4%)	1 (3.4%)
試験中止に至った AE	1 (3.4%)	1 (3.4%)
試験中止に至った SAE	0	0
死亡に至った AE	0	0

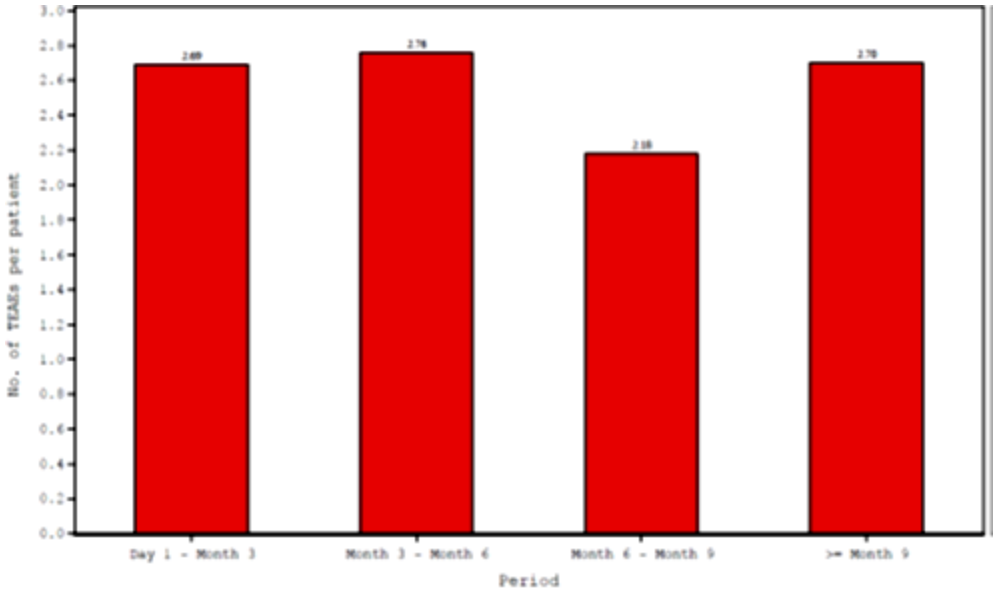
1）治験責任医師が「治験薬と関連あり」と評価した AE、治験薬との関連性「不明」の AE を含む
2）以下の症状を含む：動悸、頻脈、頭痛、浮動性めまい、悪心、嘔吐、下痢
Source： 5.3.5.2-1 A19-201 試験総括報告書 表 14.3.1.2.1

図 2.7.4-5 3 ヵ月ごとの TEAE 発現率（A19-201 試験）



Source： 5.3.5.2-1 A19-201 試験総括報告書 図 14.5.1

図 2.7.4-6 3ヵ月ごとの1例あたりの TEAE 発現回数（A19-201 試験）



Source： 5.3.5.2-1 A19-201 試験総括報告書 図 14.5.2

PEGINVERA 試験（海外第 I／II 相）（5.3.5.2.2）

TEAE は、全体で 51 例（100%）に 1176 件発現した（表 2.7.4-28）。大部分（96.1%）の TEAE は、軽度（834 件）又は中等度（296 件）、転帰は回復（85.0%［1000/1176］）であったが、多くの症例（68.6%［35/51］）の TEAE（140 件）は未回復であった。3 例が死亡し、6 つの TEAE が関連したが、これらの事象は「治験薬との関連なし」と評価された（表 2.7.4-44）。

表 2.7.4-28 治験薬投与下の有害事象（TEAE）の概要（PEGINVERA 試験）

	特性	発現件数	N = 51 発現例数 (%)
治験薬投与下の有害事象 (TEAE)		1176	51 (100.0%)
重篤性*	非重篤	1111	51 (100.0%)
	死亡	6	3 (5.9%)
	入院／入院延長	49	22 (43.1%)
	医学的に重要	12	9 (17.6%)
重症度	軽度	834	49 (96.1%)
	中等度	296	44 (86.3%)
	重度	40	24 (47.1%)
	死亡	6	3 (5.9%)
治験薬との関連性	はい（合理的理由あり）	409	48 (94.1%)
	いいえ（合理的理由なし）	767	48 (94.1%)
処置	減量	81	31 (60.8%)
	試験中止	34	20* (39.2%)
	投与中断	82	33 (64.7%)
	対症療法	285	46 (90.2%)
転帰	回復	1000	50 (98.0%)
	回復（後遺症あり）	18	6 (11.8%)
	未回復	140	35 (68.6%)
	死亡	6	3 (5.9%)
	回復せず	12	3 (5.9%)

解析計画書では、「同一事象が複数の重症度で発現した場合、最も重症度の高い事象を解析する」こととした。1 例で投与中断に至った関節痛（中等度）が発現し、その後投与中断／投与中止に至った関節痛（軽度）が発現した。したがって、投与中止に至った関節痛（軽度）は本表ではカウントしていない。
*：2 件の重篤性が 2 つのカテゴリーに記録されたため表内の総 SAE 件数は 67 件になるが、実数は 65 件（表 2.7.4-45）である。
Source： 5.3.5.2.2 PEGINVERA 試験総括報告書 表 14.3.3.1

計 1176 件の TEAE は投与開始日（Day 0）以降に発現し、投与の最初の 3 ヵ月間に最も多く、全例（100%）に少なくとも 1 つの TEAE が発現した（TEAE 平均発現件数：4.8 件／例）。投与 1 年以内に TEAE 平均発現件数は 2.35 件／例（該当期間：投与 9～12 ヵ月時）に減少した。投与 2 年目では、3 ヵ月ごとの TEAE 平均発現件数は 1.18～1.68 件／例であった。

PROUD-PV 試験（海外第 III 相）（5.3.5.1.1）

全体（N＝254）で、221 例（87.0%）に 1682 件の AE が発現した（表 2.7.4-29）。そのうち、47 例（18.5%）の 122 件は初回投与前に発現し、215 例（84.6%）の 1560 件が TEAE であった。そのうち、712 件が「治験薬との関連あり」と評価され、172 例（67.7%）に治験薬と関連のある TEAE が少なくとも 1 件発現した。

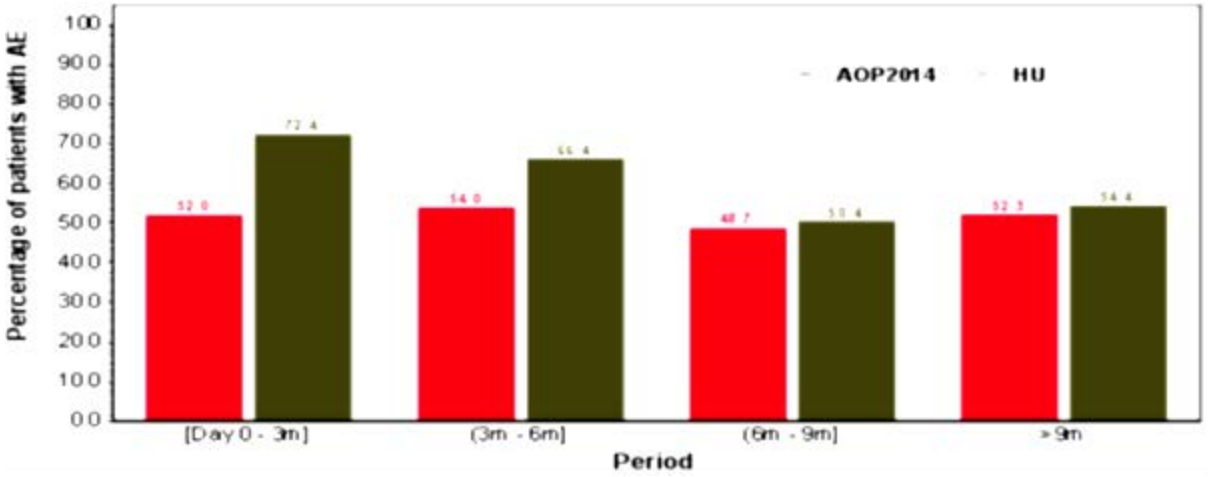
表 2.7.4-29 有害事象の概要（PROUD-PV 試験）

特性		P1101 群 N = 127		HU 群 N = 127		計 N = 254	
		件数	n (%)	件数	n (%)	件数	n (%)
すべての有害事象 (AE)		860	108 (85.0%)	822	113 (89.0%)	1682	221 (87.0%)
治験薬投与前の AE		47	25 (19.7%)	75	22 (17.3%)	122	47 (18.5%)
治験薬投与下の AE (TEAE)		813	104 (81.9%)	747	111 (87.4%)	1560	215 (84.6%)
重篤性	非重篤	793	100 (78.7%)	731	111 (87.4%)	1524	211 (83.1%)
	重篤	20	14 (11.0%)	16	11 (8.7%)	36	25 (9.8%)
転帰	死亡	1	1 (0.8%)	0	0	1	1 (0.4%)
	未回復	152	54 (42.5%)	84	40 (31.5%)	236	94 (37.0%)
	回復	642	94 (74.0%)	640	110 (86.6%)	1282	204 (80.3%)
	回復（後遺症あり）	16	8 (6.3%)	14	7 (5.5%)	30	15 (5.9%)
	軽快	2	2 (1.6%)	9	7 (5.5%)	11	9 (3.5%)
治験薬との関連性	関連なし	444	92 (72.4%)	404	82 (64.6%)	848	174 (68.5%)
	関連あり	369	76 (59.8%)	343	96 (75.6%)	712	172 (67.7%)
疾患 (PV) との関連性	関連なし	716	100 (78.7%)	690	111 (87.4%)	1406	211 (83.1%)
	関連あり	97	38 (29.9%)	57	27 (21.3%)	154	65 (25.6%)
重症度	グレード 1：軽度	556	84 (66.1%)	496	98 (77.2%)	1052	182 (71.7%)
	グレード 2：中等度	223	73 (57.5%)	205	80 (63.0%)	428	153 (60.2%)
	グレード 3：重度	29	21 (16.5%)	45	26 (20.5%)	74	47 (18.5%)
	グレード 4：生命を脅かす	4	1 (0.8%)	1	1 (0.8%)	5	2 (0.8%)
	グレード 5：死亡	1	1 (0.8%)	0	0	1	1 (0.4%)
特に注目すべき AE (AESI)	いいえ	799	104 (81.9%)	740	111 (87.4%)	1539	215 (84.6%)
	はい	14	11 (8.7%)	7	4 (3.1%)	21	15 (5.9%)

n (%) = 有害事象発現例数（解析対象例数に対する%）
Source：5.3.5.1.1 PROUD-PV 試験総括報告書 表 14.3.1.1.1

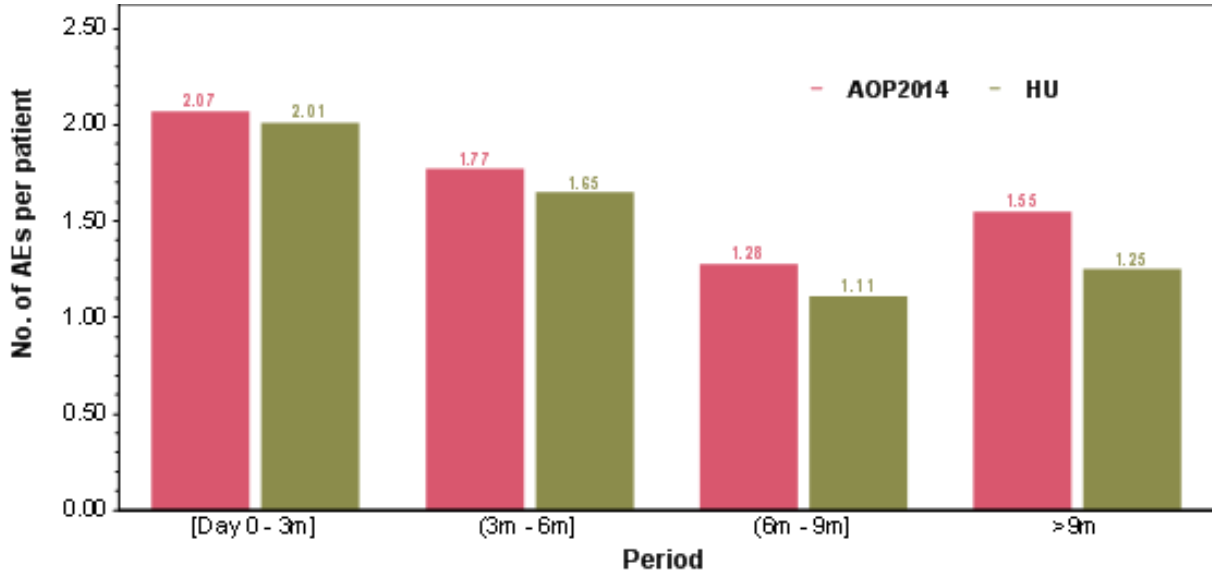
3 ヵ月ごとの TEAE 発現率は、P1101 群が 48.7%（6～9 ヵ月時）～54.0%（3～6 ヵ月時）、HU 群では 50.4%（6～9 ヵ月時）～72.4%（0～3 ヵ月時）の範囲にあった（図 2.7.4-7）。全期間で P1101 群の TEAE 発現率は低かった。3 ヵ月間ごとの 1 例あたりの TEAE 発現件数（平均値）は 1.1～2.1 件の範囲にあり、両群で同程度であった（図 2.7.4-8）。

図 2.7.4-7 3 ヵ月間ごとの TEAE 発現率（PROUD-PV 試験）



Source：5.3.5.1.1 PROUD-PV試験総括報告書 図 14.3.1.4.1.1

図 2.7.4-8 3 ヵ月間ごとの 1 例あたりの TEAE 発現件数（PROUD-PV 試験）



Source：5.3.5.1.1 PROUD-PV試験総括報告書 図 14.3.1.4.1.2

CONTINUATION-PV 試験（海外第 IIIb 相）（5.3.5.1.2）

CONTINUATION-PV 試験は、（1）12～24 ヵ月時に利用可能なデータに両群間で偏りがある、（2）来院スケジュールに差異がある（評価日は同数［全例 3 ヵ月ごと］、来院スケジュールは、P1101 群のみ 2、3 又は 4 週ごと）、ことから、両群間の安全性の比較は限定されたものである。

CONTINUATION-PV 試験に組み入れられた 171 例中、TEAE は P1101 群で 87 例（91.6%）に 1278 件、BAT 群で 72 例（94.7%）に 733 件発現した（表 2.7.4-30）。

表 2.7.4-30 治験薬投与下の有害事象（TEAE）の概要（CONTINUATION-PV 試験）

特性		P1101 群 N = 95 発現件数	P1101 群 N = 95 発現例数 (%)	BAT 群 N = 76 発現件数	BAT 群 N = 76 発現例数 (%)
治験薬投与下の有害事象 (TEAE)		1278	87 (91.6%)	733	72 (94.7%)
重篤性	非重篤	1250	86 (90.5%)	708	72 (94.7%)
	重篤	28	17 (17.9%)	25	17 (22.4%)
転帰	死亡	1	1 (1.1%)	4	2 (2.6%)
	未回復	256	63 (66.3%)	112	42 (55.3%)
	回復	958	83 (87.4%)	580	70 (92.1%)
	回復（後遺症あり）	54	16 (16.8%)	19	10 (13.2%)
	軽快	8	7 (7.4%)	17	8 (10.5%)
	不明	1	1 (1.1%)	1	1 (1.3%)
治験薬との関連性	関連なし	665	80 (84.2%)	445	64 (84.2%)
	関連あり	613	73 (76.8%)	288	64 (84.2%)
疾患 (PV) との関連性	関連なし	1135	85 (89.5%)	653	71 (93.4%)
	関連あり	143	36 (37.9%)	80	34 (44.7%)
主要な心血管系イベント（医師の評価）	データ欠測	1135	85 (89.5%)	653	71 (93.4%)
	いいえ	138	34 (35.8%)	79	34 (44.7%)
	はい	5	3 (3.2%)	1	1 (1.3%)
主要な心血管系イベント（治験依頼者の定義）	いいえ	1267	87 (91.6%)	717	72 (94.7%)
	はい	11	8 (8.4%)	16	4 (5.3%)
重症度	グレード 1：軽度	843	78 (82.1%)	489	70 (92.1%)
	グレード 2：中等度	369	74 (77.9%)	195	56 (73.7%)
	グレード 3：重度	61	33 (34.7%)	45	25 (32.9%)
	グレード 4：生命を脅かす	4	2 (2.1%)	0	0
	グレード 5：死亡	1	1 (1.1%)	4	2 (2.6%)
治験薬に対する処置	増量	15	8 (8.4%)	15	7 (9.2%)
	用量変更なし	966	84 (88.4%)	473	69 (90.8%)
	減量	119	43 (45.3%)	103	51 (67.1%)
	投与中断	38	22 (23.2%)	32	17 (22.4%)
	試験中止	10	7 (7.4%)	6	5 (6.6%)
	該当せず	130	28 (29.5%)	103	32 (42.1%)
	不明	0	0	1	1 (1.3%)
事象の再発	データ欠測	1240	87 (91.6%)	702	72 (94.7%)
	無	36	22 (23.2%)	27	17 (22.4%)
	有	2	1 (1.1%)	4	3 (3.9%)
特に注目すべき AE (AESI)	いいえ	1259	87 (91.6%)	727	72 (94.7%)
	はい	19	11 (11.6%)	6	6 (7.9%)

Source：5.3.5.1.2-2 CONTINUATION-PV 試験総括報告書［36 ヵ月時］表 14.3.1.2.1

試験期間別の TEAE 発現件数は、P1101 群では試験 1 年目が 584 件、2 年目が 368 件、3 年目が 208 件であり、BAT 群では試験 1 年目が 468 件、2 年目が 85 件、3 年目が 116 件であった（表 2.7.4-31）。

表 2.7.4-31 治験薬投与下の有害事象（TEAE）：試験期間別（CONTINUATION-PV 試験）

	P1101 群 N = 95		BAT 群 N = 76	
	発現件数	発現例数 (%)	発現件数	発現例数 (%)
治験薬投与前の有害事象	36	20 (21.1%)	65	17 (22.4%)
治験薬投与下の有害事象 (TEAE)	1278	87 (91.6%)	733	72 (94.7%)
試験 1 年目		N = 95		N = 76
	584	76 (80.0%)	468	68 (89.5%)
試験 2 年目		N = 95		N = 76
	368	69 (72.6%)	85	34 (44.7%)
試験 3 年目		N = 88		N = 73
	208	58 (65.9%)	116	47 (64.4%)

Source：5.3.5.1.2-2 CONTINUATION-PV 試験総括報告書［36 ヵ月時］表 14.3.1.2.1

PEN-PV 試験（海外第 III 相）5.3.5.2.3

試験期間中に、15 例（41.7%）に 47 件の TEAE が発現した（表 2.7.4-32）。

表 2.7.4-32 治験薬投与下の有害事象（TEAE）の概要（PEN-PV 試験）

特性		発現件数	N = 36 発現例数 (%)
治験薬投与下の有害事象 (TEAE)		47	15 (41.7%)
重篤性	非重篤	46	14 (38.9%)
	重篤	1	1 (2.8%)
転帰	未回復	24	12 (33.3%)
	回復	22	9 (25.0%)
	回復（後遺症あり）	1	1 (2.8%)
治験薬との関連性	関連なし	28	12 (33.3%)
	関連あり	19	11 (30.6%)
疾患（PV）との関連性	関連なし	45	15 (41.7%)
	関連あり	2	1 (2.8%)
重症度	グレード 1（軽度）	32	14 (38.9%)
	グレード 2（中等度）	14	8 (22.2%)
	グレード 3（重度）	1	1 (2.8%)
治験薬に対する処置	変更なし	43	14 (38.9%)
	減量	3	2 (5.6%)
	不明	1	1 (2.8%)
事象の再発	不明*	47	15 (41.7%)
特に注目すべき有害事象 (AESI)	いいえ	46	15 (41.7%)
	はい	1	1 (2.8%)
プレフィルドペンとの関連性	不明	6	3 (8.3%)
	関連なし	40	14 (38.9%)
	関連あり	1	1 (2.8%)

*：投与中断に至った AE のみ集計した。
Source：5.3.5.2.2.3 PEN-PV 試験総括報告書 表 14.3.2.1

2.7.4.2.1.1 比較的よくみられる有害事象

2.7.4.2.1.1.1 治験薬投与下の有害事象（TEAE）

A19-201 試験（国内第 II 相）5.3.5.2.1

全 29 例に 292 件の TEAE が発現した（表 2.7.4-33）。

比較的よくみられた TEAE（PT：発現率 20%超）は、脱毛症 16 例（55.2%［16 件］）、下痢 9 例（31.0%［15 件］）、疲労、インフルエンザ様疾患、尿中 β_2 ミクログロブリン増加が各 8 例（27.6%［それぞれ 27 件、16 件、8 件］）、ALT 増加が 6 例（20.7%［10 件］）であった。

表 2.7.4-33 治験薬投与下の有害事象（TEAE［PT］：発現率 10%超）（A19-201 試験）

器官別大分類 基本語	発現件数	N = 29 発現例数 (%)
治験薬投与下の有害事象 (TEAE)	292	29 (100.0%)
臨床検査		
尿中 β_2 ミクログロブリン増加	8	8 (27.6%)
ALT 増加	10	6 (20.7%)
AST 増加	12	5 (17.2%)
GGT 増加	7	5 (17.2%)
肝機能検査異常	4	4 (13.8%)
血中クレアチニン増加	3	3 (10.3%)
皮膚および皮下組織障害		
脱毛症	16	16 (55.2%)
湿疹	8	4 (13.8%)
そう痒症	3	3 (10.3%)
一般・全身障害および投与部位の状態		
疲労	27	8 (27.6%)
インフルエンザ様疾患	16	8 (27.6%)
注射部位反応	11	4 (13.8%)
発熱	11	4 (13.8%)
倦怠感	4	3 (10.3%)
胃腸障害		
下痢	15	9 (31.0%)
齲歯	4	4 (13.8%)
感染症および寄生虫症		
上咽頭炎	5	5 (17.2%)
胃腸炎	4	4 (13.8%)
筋骨格系および結合組織障害		
筋肉痛	10	5 (17.2%)
関節痛	4	4 (13.8%)
背部痛	4	4 (13.8%)
血液およびリンパ系障害		
貧血	4	3 (10.3%)

MedDRA version 23.0
Source： 5.3.5.2-1 A19-201 試験総括報告書 表 14.3.1.3.1, 14.3.1.3.2

PEGINVERA 試験（海外第 I／II 相）5.3.5.2.2

比較的よくみられた TEAE（PT：発現率 20%超）は、関節痛、疲労が各 24 例（47.1%［それぞれ 46 件、43 件］）、そう痒症 23 例（45.1%［37 件］）、上咽頭炎 21 例（41.2%［28 件］）、下痢 17 例（33.3%［30 件］）、頭痛 15 例（29.4%［30 件］）、インフルエンザ様疾患、悪心が各 14 例（27.5%［それぞれ 33 件、17 件］）、背部痛 13 例（25.5%［17 件］）、発熱 12 例（23.5%［36 件］）、浮動性めまい 11 例（21.6%［18 件］）であった（表 2.7.4-34）。

表 2.7.4-34 治験薬投与下の有害事象（TEAE［PT］：発現率 10%超）（PEGINVERA 試験）

器官別大分類 基本語	発現件数	N = 51 発現例数 (%)
治験薬投与下の有害事象 (TEAE)	1176	51 (100.0%)
一般・全身障害および投与部位の状態		
疲労	43	24 (47.1%)
インフルエンザ様疾患	33	14 (27.5%)
発熱	36	12 (23.5%)
悪寒	12	9 (17.6%)
全身健康状態低下	11	7 (13.7%)
注射部位反応	20	7 (13.7%)
末梢性浮腫	8	6 (11.8%)
筋骨格系および結合組織障害		
関節痛	46	24 (47.1%)
背部痛	17	13 (25.5%)
筋肉痛	13	10 (19.6%)
四肢痛	15	9 (17.6%)
筋痙縮	11	8 (15.7%)
筋骨格痛	7	6 (11.8%)
皮膚および皮下組織障害		
そう痒症	37	23 (45.1%)
寝汗	10	8 (15.7%)
多汗症	10	8 (15.7%)
脱毛症	9	8 (15.7%)
感染症および寄生虫症		
上咽頭炎	28	21 (41.2%)
鼻炎	11	8 (15.7%)
尿路感染	11	8 (15.7%)
胃腸障害		
下痢	30	17 (33.3%)
悪心	17	14 (27.5%)
上腹部痛	7	6 (11.8%)
神経系障害		
頭痛	30	15 (29.4%)
浮動性めまい	18	11 (21.6%)
血液およびリンパ系障害		
白血球減少症	16	9 (17.6%)
好中球減少症	15	8 (15.7%)
血小板減少症	9	6 (11.8%)
代謝および栄養障害		
食欲減退	10	9 (17.6%)
精神障害		
うつ病	9	8 (15.7%)
睡眠障害	6	6 (11.8%)
耳および迷路障害		
回転性めまい	7	6 (11.8%)
血管障害		
高血圧	8	6 (11.8%)

MedDRA version 18.1
Source：5.3.5.2.2 PEGINVERA 試験総括報告書表 14.3.3.6

PROUD-PV 試験（海外第 III 相）5.3.5.1.1

P1101 群で比較的よくみられた TEAE（PT：発現率 10%超）は、血小板減少症 19 例（15.0%［35 件］）、GGT 増加 18 例（14.2%［24 件］）、疲労 16 例（12.6%［43 件］）であった（表 2.7.4-35）。

HU 群で比較的よくみられた TEAE（PT：発現率 10%超）は、血小板減少症 36 例（28.3%［99

件]）、貧血31例（24.4%［50件]）、白血球減少症27例（21.3%［53件]）、疲労17例（13.4%［21件]）、悪心15例（11.8%［19件]）であった。

表 2.7.4-35 治験薬投与下の有害事象（TEAE［PT]：いずれかの群で発現率 10%超）（PROUD-PV 試験）

器官別大分類 基本語	P1101 群 N = 127		HU 群 N = 127		全体 N = 254	
	発現件数	発現例数 (%)	発現件数	発現例数 (%)	発現件数	発現例数 (%)
治験薬投与下の有害事象 (TEAE)	814	104 (81.9%)	747	111 (87.4%)	1561	215 (84.6%)
血液およびリンパ系障害						
血小板減少症	35	19 (15.0%)	99	36 (28.3%)	134	55 (21.7%)
貧血	9	8 (6.3%)	50	31 (24.4%)	59	39 (15.4%)
白血球減少症	27	11 (8.7%)	53	27 (21.3%)	80	38 (15.0%)
臨床検査						
GGT 増加	24	18 (14.2%)	1	1 (0.8%)	25	19 (7.5%)
胃腸障害						
悪心	4	3 (2.4%)	19	15 (11.8%)	23	18 (7.1%)
一般・全身障害および投与部位の状態						
疲労	43	16 (12.6%)	21	17 (13.4%)	64	33 (13.0%)

MedDRA version 18.1
Source：5.3.5.1.1 PROUD-PV試験総括報告書 表 14.3.1.1.2

CONTINUATION-PV 試験（海外第 IIIb 相）

P1101 群（N = 95）では、87例（91.6%）に1278件の TEAE が発現した（表 2.7.4-36）。

P1101 群で比較的よくみられた TEAE（PT：発現率 10%超）は、血小板減少症 25 例（26.3%［71件]）、白血球減少症21例（22.1%［120件]）、GGT 増加17例（17.9%［53件]）、疲労15例（15.8%［43件]）、ALT 増加13例（13.7%［26件]）、頭痛、貧血が各12例（12.6%［それぞれ27件、25件]）、浮動性めまい、発熱、AST 増加、筋肉痛が各11例（11.6%［それぞれ20件、19件、16件、16件]）、関節痛、無力症、咳嗽、脾腫が各10例（10.5%［それぞれ20件、18件、14件、10件]）であった。

BAT 群（N = 76）では、72例（94.7%）に733件の TEAE が発現した（表 2.7.4-36）。

BAT 群で比較的よくみられた TEAE（PT：発現率 10%超）は、血小板減少症26例（34.2%［74件]）、貧血25例（32.9%［49件]）、白血球減少症23例（30.3%［49件]）、頭痛14例（18.4%［19件]）、上咽頭炎、疲労、血小板数減少、下痢、インフルエンザ、高血圧が各 9 例（11.8%［それぞれ16件、15件、14件、13件、9件、9件]）、脾腫8例（10.5%［8件]）であった。

表 2.7.4-36 治験薬投与下の有害事象（TEAE［PT］：いずれかの群で発現率 10%超）
（CONTINUATION-PV 試験）

器官別大分類 基本語	P1101 群 N = 95		BAT 群 N = 76	
	発現件数	発現例数 (%)	発現件数	発現例数 (%)
治験薬投与下の有害事象 (TEAE)	1278	87 (91.6%)	733	72 (94.7%)
血液およびリンパ系障害				
血小板減少症	71	25 (26.3%)	74	26 (34.2%)
白血球減少症	120	21 (22.1%)	49	23 (30.3%)
貧血	25	12 (12.6%)	49	25 (32.9%)
脾腫	10	10 (10.5%)	8	8 (10.5%)
臨床検査				
GGT 増加	53	17 (17.9%)	3	3 (3.9%)
ALT 増加	26	13 (13.7%)	2	2 (2.6%)
AST 増加	16	11 (11.6%)	2	2 (2.6%)
血小板数減少	5	3 (3.2%)	14	9 (11.8%)
一般・全身障害および投与部位の状態				
疲労	43	15 (15.8%)	15	9 (11.8%)
無力症	18	10 (10.5%)	11	6 (7.9%)
発熱	19	11 (11.6%)	4	3 (3.9%)
神経系障害				
頭痛	27	12 (12.6%)	19	14 (18.4%)
浮動性めまい	20	11 (11.6%)	6	4 (5.3%)
筋骨格系および結合組織障害				
筋肉痛	16	11 (11.6%)	8	5 (6.6%)
関節痛	20	10 (10.5%)	6	4 (5.3%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害				
咳嗽	14	10 (10.5%)	8	7 (9.2%)
胃腸障害				
下痢	24	8 (8.4%)	13	9 (11.8%)
感染症および寄生虫症				
上咽頭炎	12	6 (6.3%)	16	9 (11.8%)
インフルエンザ	6	6 (6.3%)	9	9 (11.8%)
血管障害				
高血圧	9	5 (5.3%)	9	9 (11.8%)

MedDRA version 18.1
Source：5.3.5.1.2-2 CONTINUATION-PV 試験総括報告書［36 ヵ月時］表 14.3.1.2.3.1

PEN-PV 試験（海外第 III 相）5.3.5.2.3

試験期間中（N = 36）に 15 例（41.7%）に 47 件の TEAE が発現した。

比較的よくみられた TEAE（PT）は、白血球減少症 4 例（11.1%［4 件］）、血小板減少症、浮動性めまい各 3 例（8.3%［それぞれ 4 件、3 件］）であった（5.3.5.2.2.3 PEN-PV 試験総括報告書 表 14.3.2.2）。

デバイスに関連する TEAE

1 例（2.8%）に発現した神経過敏 1 件（軽度）は、「プレフィルドペンとの関連あり」と評価された。

2.7.4.2.1.1.2 治験薬との関連性別

A19-201 試験（国内第 II 相）5.3.5.2.1

治験薬と関連のある TEAE は 29 例（100.0%）に 185 件発現した（表 2.7.4-37）。

比較的よくみられた治験薬と関連のある TEAE（PT：発現率 20%超）は、脱毛症 16 例（55.2%［16 件］）、疲労、インフルエンザ様疾患が各 8 例（27.6%［それぞれ 26 件、16 件］）、ALT 増加、尿中 β_2 ミクログロブリン増加が各 6 例（20.7%［それぞれ 9 件、6 件］）であった。

表 2.7.4-37 治験薬と関連のある TEAE（PT：発現率 10%超）（A19-201 試験）

器官別大分類 基本語	発現件数	N = 29 発現例数 (%)
治験薬と関連のある TEAE	185	29 (100.0%)
臨床検査		
尿中 β_2 ミクログロブリン増加	6	6 (20.7%)
ALT 増加	9	6 (20.7%)
AST 増加	10	5 (17.2%)
肝機能検査異常	4	4 (13.8%)
GGT 増加	4	3 (10.3%)
皮膚および皮下組織障害		
脱毛症	16	16 (55.2%)
一般・全身障害および投与部位の状態		
疲労	26	8 (27.6%)
インフルエンザ様疾患	16	8 (27.6%)
発熱	10	4 (13.8%)
注射部位反応	10	3 (10.3%)
倦怠感	4	3 (10.3%)
胃腸障害		
下痢	11	5 (17.2%)
筋骨格系および結合組織障害		
筋肉痛	7	4 (13.8%)
関節痛	3	3 (10.3%)
血液およびリンパ系障害		
貧血	4	3 (10.3%)

MedDRA version 23.0
Source： 5.3.5.2-1 A19-201 試験総括報告書 表 14.3.1.3.5, 14.3.1.3.6

PEGINVERA 試験（海外第 I／II 相）5.3.5.2.2

治験薬と関連のある TEAE は 48 例（94.1%）に 409 件発現した（表 2.7.4-38）。

比較的よくみられた治験薬と関連のある TEAE（PT：発現率 20%超）は、関節痛 16 例（31.4%［27 件］）、インフルエンザ様疾患 11 例（21.6%［26 件］）、疲労 12 例（23.5%［16 件］）であった。

表 2.7.4-38 治験薬と関連のある TEAE（PT：発現率 10%超）（PEGINVERA 試験）

器官別大分類 基本語	発現件数	N = 51 発現例数 (%)
治験薬と関連のある TEAE	409	48 (94.1%)
筋骨格系および結合組織障害		
関節痛	27	16 (31.4%)
筋肉痛	12	9 (17.6%)
四肢痛	11	7 (13.7%)
一般・全身障害および投与部位の状態		
疲労	16	12 (23.5%)
インフルエンザ様疾患	26	11 (21.6%)
悪寒	10	8 (15.7%)
注射部位反応	20	7 (13.7%)
血液およびリンパ系障害		
白血球減少症	16	9 (17.6%)
発熱	27	7 (13.7%)
好中球減少症	15	8 (15.7%)
血小板減少症	9	6 (11.8%)
胃腸障害		
悪心	8	7 (13.7%)
神経系障害		
頭痛	8	7 (13.7%)
皮膚および皮下組織障害		
脱毛症	6	6 (11.8%)

MedDRA version 18.1
Source：5.3.5.2.2 PEGINVERA 試験総括報告書表 14.3.3.13

PROUD-PV 試験（海外第 III 相）5.3.5.1.1

治験薬と関連のある TEAE は、P1101 群で 76 例（59.8%）に 369 件、HU 群で 96 例（75.6%）に 343 件発現した（表 2.7.4-39）。P1101 群で比較的よくみられた治験薬と関連のある TEAE（PT：発現率 5%超）は、血小板減少症 18 例（14.2%［32 件］）、GGT 増加 12 例（9.4%［15 件］）、白血球減少症 11 例（8.7%［27 件］）、疲労 10 例（7.9%［34 件］）、筋肉痛 9 例（7.1%［11 件］）、そう痒症、関節痛、肝酵素上昇、貧血、ALT 増加、インフルエンザ様疾患が各 7 例（5.5%［それぞれ 36 件、11 件、9 件、8 件、7 件、7 件］）であった。HU 群で比較的よくみられた治験薬と関連のある TEAE（PT：発現率 5%超）は、血小板減少症 34 例（26.8%［95 件］）、貧血 28 例（22.0%［47 件］）、白血球減少症 27 例（21.3%［53 件］）、悪心 12 例（9.4%［15 件］）、血小板数減少、疲労が各 8 例（6.3%［それぞれ 14 件、10 件］）、下痢 7 例（5.5%［8 件］）であった。

表 2.7.4-39 治験薬と関連のある TEAE（PT：いずれかの群で発現率 5%超）
（PROUD-PV 試験）

器官別大分類 基本語	P1101 群 N = 127		HU 群 N = 127		全体 N = 254	
	発現件数	発現例数 (%)	発現件数	発現例数 (%)	発現件数	発現例数 (%)
治験薬と関連のある TEAE	369	76 (59.8%)	343	96 (75.6%)	712	172 (67.7%)
血液およびリンパ系障害						
血小板減少症	32	18 (14.2%)	95	34 (26.8%)	127	52 (20.5%)
白血球減少症	27	11 (8.7%)	53	27 (21.3%)	80	38 (15.0%)
貧血	8	7 (5.5%)	47	28 (22.0%)	55	35 (13.8%)
臨床検査						
GGT 増加	15	12 (9.4%)	0	0	15	12 (4.7%)
ALT 増加	7	7 (5.5%)	0	0	7	7 (2.8%)
血小板数減少	2	2 (1.6%)	14	8 (6.3%)	16	10 (3.9%)
肝酵素上昇	9	7 (5.5%)	0	0	9	7 (2.8%)
胃腸障害						
下痢	10	4 (3.1%)	8	7 (5.5%)	18	11 (4.3%)
悪心	1	1 (0.8%)	15	12 (9.4%)	16	13 (5.1%)
一般・全身障害および投与部位の状態						
疲労	34	10 (7.9%)	10	8 (6.3%)	44	18 (7.1%)
インフルエンザ様疾患	7	7 (5.5%)	0	0	7	7 (2.8%)
筋骨格系および結合組織障害						
関節痛	11	7 (5.5%)	0	0	11	7 (2.8%)
筋肉痛	11	9 (7.1%)	0	0	11	9 (3.5%)
皮膚および皮下組織障害						
そう痒症	36	7 (5.5%)	4	4 (3.1%)	40	11 (4.3%)

MedDRA version 18.1
Source：5.3.5.1.1 PROUD-PV試験総括報告書 表 14.3.1.1.2

CONTINUATION-PV 試験（海外第 IIIb 相）（5.3.5.1.2）

治験薬と関連のある TEAE は、P1101 群で 73 例（76.8%）に 613 件、BAT 群で 64 例（84.2%）に 288 件発現した（表 2.7.4-40）。P1101 群で比較的よくみられた治験薬と関連する TEAE（PT：発現率 10%超）は、血小板減少症 24 例（25.3%［67 件］）、白血球減少症 21 例（22.1%［120 件］）、GGT 増加 11 例（11.6%［41 件］）、ALT 増加、貧血、筋肉痛が各 10 例（10.5%［それぞれ 21 件、19 件、14 件］）であった。BAT 群で比較的よくみられた治験薬と関連する TEAE（PT：発現率 10%超）は、血小板減少症 25 例（32.9%［72 件］）、白血球減少症 23 例（30.3%［48 件］）、貧血 22 例（28.9%［43 件］）、血小板数減少 8 例（10.5%［12 件］）であった。

表 2.7.4-40 治験薬と関連のある TEAE（PT：いずれかの群で発現率 5%超）
（CONTINUATION-PV 試験）

器官別大分類	P1101 群 N = 95		BAT 群 N = 76	
基本語	発現件数	発現例数 (%)	発現件数	発現例数 (%)
治験薬と関連のある TEAE	613	73 (76.8%)	288	64 (84.2%)
血液およびリンパ系障害				
血小板減少症	67	24 (25.3%)	72	25 (32.9%)
白血球減少症	120	21 (22.1%)	48	23 (30.3%)
貧血	19	10 (10.5%)	43	22 (28.9%)
臨床検査				
GGT 増加	41	11 (11.6%)	2	2 (2.6%)
ALT 増加	21	10 (10.5%)	0	0
AST 増加	13	9 (9.5%)	0	0
血小板数減少	5	3 (3.2%)	12	8 (10.5%)
白血球数減少	11	5 (5.3%)	7	3 (3.9%)
肝酵素上昇	10	5 (5.3%)	0	0
筋骨格系および結合組織障害				
筋肉痛	14	10 (10.5%)	4	3 (3.9%)
一般・全身障害および投与部位の状態				
疲労	34	9 (9.5%)	7	4 (5.3%)
無力症	13	7 (7.4%)	6	5 (6.6%)
発熱	13	7 (7.4%)	1	1 (1.3%)
インフルエンザ様疾患	7	6 (6.3%)	0	0
皮膚および皮下組織障害				
そう痒症	64	7 (7.4%)	0	0
脱毛症	8	5 (5.3%)	0	0
胃腸障害				
腹痛	1	1 (1.1%)	7	4 (5.3%)
悪心	0	0	4	4 (5.3%)
耳および迷路障害				
回転性めまい	0	0	4	4 (5.3%)

MedDRA version 18.1
Source：5.3.5.1.2-2 CONTINUATION-PV 試験総括報告書［36 ヵ月時］表 14.3.1.2.3.1

PEN-PV 試験（海外第 III 相）（5.3.5.2.3）

治験薬と関連のある TEAE は 11 例（30.6%）に 19 件発現し、比較的よくみられた事象は白血球減少症 4 例（11.1%［4 件］）、血小板減少症 3 例（8.3%［4 件］）であった。これら治験薬と関連のある TEAE の大部分は、軽度又は中等度であった（5.3.5.2.2.3 PEN-PV 試験総括報告書 表 14.3.2.8、14.3.2.9）。2 例に発現した治験薬と関連のある TEAE 2 件は、減量に至った事象であった（5.3.5.2.2.3 PEN-PV 試験総括報告書 表 14.3.2.6）。

2.7.4.2.1.1.3 重症度別

A19-201 試験（国内第 II 相）5.3.5.2.1

重度（グレード 3）の TEAE は認められず、残りの TEAE は軽度（14 例［48.3%］に 265 件）又は中等度（15 例［51.7%］に 27 件）であった（5.3.5.1.2 A19-201 試験総括報告書 表 14.3.1.3.3）。

PEGINVERA 試験（海外第 I／II 相）5.3.5.2.2

重度（グレード 3）の TEAE は、24 例（47.1%）に 40 件発現した（表 2.7.4-41）。比較的よくみられた重度の TEAE（PT：発現率 5%超［= 3 例以上］）は、うつ病、一過性脳虚血発作が各 3 例（5.9%［各 3 件］）であった。残りの TEAE（死亡に至った TEAE を除く）は、軽度（49 例［96.1%］に 834 件）又は中等度（44 例［86.3%］に 296 件）であった。

表 2.7.4-41 2 例以上に発現した重度の TEAE（PT）（PEGINVERA 試験）

器官別大分類 基本語	発現件数	N = 51 発現例数 (%)
重度の TEAE	40	24 (47.1%)
精神障害		
うつ病	3	3 (5.9%)
神経系障害		
一過性脳虚血発作	3	3 (5.9%)
代謝および栄養障害		
高トリグリセリド血症	3	2 (3.9%)
傷害、中毒および処置合併症		
胸部損傷	2	2 (3.9%)

MedDRA version 18.1
Source：5.3.5.2.2 PEGINVERA 試験総括報告書表 14.3.3.15

PROUD-PV 試験（海外第 III 相）5.3.5.1.1

重度（グレード 3）の TEAE は、P1101 群で 21 例（16.5%）に 29 件、HU 群で 26 例（20.5%）に 45 件発現した（表 2.7.4-42）。

表 2.7.4-42 いずれかの群で 2 例以上に発現した重度の TEAE（PT）（PROUD-PV 試験）

	P1101 群 N = 127		HU 群 N = 127		全体 N = 254	
器官別大分類 基本語	発現件数	発現例数 (%)	発現件数	発現例数 (%)	発現件数	発現例数 (%)
重度の TEAE	29	21 (16.5%)	45	26 (20.5%)	74	47 (18.5%)
血液およびリンパ系障害						
白血球減少症	2	2 (1.6%)	6	4 (3.1%)	8	6 (2.4%)
血小板減少症	1	1 (0.8%)	4	4 (3.1%)	5	5 (2.0%)
好中球減少症	1	1 (0.8%)	3	2 (1.6%)	4	3 (1.2%)
臨床検査						
GGT 増加	6	6 (4.7%)	1	1 (0.8%)	7	7 (2.8%)
血小板数減少	0	0	2	2 (1.6%)	2	2 (0.8%)
血管障害						
高血圧	2	2 (1.6%)	4	4 (3.1%)	6	6 (2.4%)
感染症および寄生虫症						
インフルエンザ	1	1 (0.8%)	2	2 (1.6%)	3	3 (1.2%)

MedDRA version 18.1
Source：5.3.5.1.1 PROUD-PV 試験総括報告書 表 14.3.1.1.6

生命を脅かす TEAE（グレード 4）は、P1101 群 1 例（0.8%）に多臓器不全、急性胆嚢炎、敗

血症性ショック、急性腎不全が各 1 件、HU 群 1 例（0.8%）に低ナトリウム血症 1 件が発現し、また P1101 群 1 例（0.8%）に神経膠芽細胞腫 1 件が発現し死亡した（グレード 5）。残りの TEAE は、P1101 群が軽度 557 件（84 例［66.1%］）、中等度 223 件（73 例［57.5%］）、HU 群が軽度 496 件（98 例［77.2%］）、中等度 205 件（80 例［63.0%］）であった。

CONTINUATION-PV 試験（海外第 IIIb 相）（5.3.5.1.2）

重度（グレード 3）の TEAE は、P1101 群で 33 例（34.7%）に 61 件、BAT 群で 25 例（32.9%）に 45 件発現した（表 2.7.4-43）。

表 2.7.4-43 いずれかの群で 2 例以上に発現した重度の TEAE（PT）
（CONTINUATION-PV 試験）

器官別大分類 基本語	P1101 群 N = 95		BAT 群 N = 76	
	発現件数	発現例数 (%)	発現件数	発現例数 (%)
重度の TEAE	61	33 (34.7%)	45	25 (32.9%)
臨床検査				
GGT 増加	14	6 (6.3%)	1	1 (1.3%)
ALT 増加	6	5 (5.3%)	0	0
AST 増加	4	3 (3.2%)	0	0
血小板数減少	0	0	2	2 (2.6%)
血液およびリンパ系障害				
血小板減少症	3	3 (3.2%)	5	5 (6.6%)
白血球減少症	1	1 (1.1%)	5	4 (5.3%)
貧血	1	1 (1.1%)	2	2 (2.6%)
好中球減少症	1	1 (1.1%)	3	2 (2.6%)
血管障害				
高血圧	5	4 (4.2%)	3	3 (3.9%)
感染症および寄生虫症				
インフルエンザ	2	2 (2.1%)	2	2 (2.6%)

MedDRA version 18.1
Source：5.3.5.1.2-2 CONTINUATION-PV 試験総括報告書［36 ヵ月時］表 14.3.1.2.7.1

P1101 群で治験薬と関連のある重度の TEAE は、血小板減少症 3 例、白血球減少症、貧血、小球性貧血、四肢痛が各 1 例に発現し、その他に臨床検査値の増加（GGT 増加 5 例、ALT 増加 4 例、AST 増加 2 例）が発現した。また、治験薬と関連があり生命を脅かす TEAE は、P1101 群 1 例に GGT 増加が発現した。

残りの TEAE は、軽度（P1101 群 78 例［82.1%］に 843 件、BAT 群 70 例［92.1%］に 489 件）又は中等度（P1101 群 74 例［77.9%］に 369 件、BAT 群 56 例［73.7%］に 195 件）であった。

PEN-PV 試験（海外第 III 相）5.3.5.2.3

重度（グレード 3）の TEAE は、1 例（2.8%）に発現した四肢痛 1 件のみであり、ほとんどの TEAE は軽度（14 例［38.9%］に 32 件）又は中等度（8 例［22.2%］に 14 件）であった（5.3.5.2.2.3 PEN-PV 試験総括報告書 表 14.3.2.9）。

2.7.4.2.1.2 死亡

P1101 臨床開発プログラム（N＝334）では、計 7 例（2.1%）が死亡した（表 2.7.4-44）。

P1101 投与例（n＝207）で死亡した 5 例（2.4%）に発現した TEAE は、いずれも「治験薬との関連なし」と評価され、BAT 群（n＝127）で死亡した 2 例（1.6%）のうち、1 例に発現した TEAE は「治験薬との関連あり」と評価された。

表 2.7.4-44 P1101 臨床開発プログラムでの死亡例一覧

試験	症例 No.	試験薬	有害事象名 (PT)	治験薬との関連性
PEGINVERA 試験	[redacted]	P1101	くも膜下出血	関連なし
			心内膜炎	関連なし
			敗血症	関連なし
			てんかん重積状態	関連なし
	[redacted]	P1101	神経膠芽細胞腫	関連なし
	[redacted]	P1101	自殺既遂	関連なし
PROUD-PV 試験	[redacted]	P1101	神経膠芽細胞腫	関連なし
CONTINUATION-PV 試験	[redacted]	HU	肺炎	関連なし
			敗血症	関連なし
			急性白血病	関連あり
	[redacted]	P1101	不明（死亡との報告）	関連なし
		BAT (HU 投与例)	不明（突然死との報告）	関連なし

Source：5.3.5.1.2-2 CONTINUATION-PV 試験総括報告書［36 ヵ月時］ 一覧表 16.2.7.11；5.3.5.2.2 PEGINVERA 試験総括報告書 表 14.3.3.8；5.3.5.1.1 PROUD-PV 試験総括報告書 一覧表 16.2.7.10

A19-201 試験（国内第 II 相）5.3.5.2.1

A19-201 試験での死亡例は認められなかった。

PEGINVERA 試験（海外第 I／II 相）5.3.5.2.2

PEGINVERA試験では 3 例が死亡し、発現した TEAEはいずれも「治験薬との関連なし」と評価された（表 2.7.4-44）。

症例 No. [redacted]（男性、6[redacted] 歳）は、治験薬初回投与 39.9 ヵ月後（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）にくも膜下出血を発現した。当該事象発現前の最終投与の用量は 50 μg であり、試験中止に至った。当該事象が 4 週間続く間に、心内膜炎、敗血症、てんかん重積状態を発現し、*投与後28日に死亡した。治験薬とSAE との間に合理的な関連性は認められなかった（5.3.5.2.2 PEGINVERA 試験総括報告書 一覧表 16.2.7.1）。

症例 No. [redacted]（男性、5[redacted] 歳）は、治験薬初回投与 37.5 ヵ月後（2013 年 [redacted] 月 [redacted] 日）に神経膠芽細胞腫（グレード 4）が見つかった。SAE 発現前の最終投与の用量は 300 μg であり、別に発現したうつ病により約 1ヵ月前に投与は中止されていた。神経膠芽細胞腫は 27.7週間継続し、当該症例は*投与後194日に死亡した。治験薬とSAEとの間に合理的な関連性は認められなかった。

症例 No. [redacted]（男性、7[redacted] 歳）は、治験薬初回投与 53.5 ヵ月後（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）に自殺した（自殺既遂）。SAE 発現前の最終投与の用量は 150 μg であった。当該事象は、治験責任医師により「治験薬との関連なし」と評価され、治験依頼者により「治験薬との関連の可能性あり」と評価された。

*情報公開時に置き換えた

PROUD-PV 試験（海外第 III 相）5.3.5.1.1

PROUD-PV 試験では、1 例が死亡した（表 2.7.4-44）。

症例 No. [redacted]（女性、6[redacted] 歳、P1101 群［発現時用量 400 μg］）は、治験薬初回投与 153 日後（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）に神経膠芽細胞腫と診断された。腫瘍除去手術は成功したものの、神経膠芽細胞腫及びその続発症により予期せずに *投与後318日 に死亡した。なお、神経膠芽細胞腫の診断に関連する病歴はなかった。当該事象は「治験薬又は PV との関連なし」と評価された。

CONTINUATION-PV 試験（海外第 IIIb 相）（5.3.5.1.2）

CONTINUATION-PV 試験では、3 例が死亡した（表 2.7.4-44）。

症例 No. [redacted]（男性、6[redacted] 歳、BAT 群）は急性白血病と診断された。当該症例は 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に PV と診断され、HU 未治療であった。PROUD-PV 試験での HU 初回投与は 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日の 500 mg／日であり、CONTINUATION-PV 試験中も HU 投与を 500 mg／日で継続した。当該事象（急性白血病）の発現日は 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日で、PROUD-PV 試験の投与終了時の 7.1 ヵ月後であった。当該症例は、「当該事象が継続投与を許容される程度に回復せず」の理由により 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に試験を中止し、*投与後20日 に死亡した。当該事象は、「治験薬（HU）との関連あり」と評価された。

症例 No. [redacted]（女性、6[redacted] 歳、P1101 群）は、*投与後921日 に予期せずに急死したことが家族から報告された。当該症例は 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に PV と診断され、PROUD-PV 試験での P1101 初回投与は 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日、CONTINUATION-PV 試験での初回投与は 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日であり、死亡時点での用量は 500 μg であった。関連する病歴は、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日以降の高血圧、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日以降の LDH 増加、19[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日以降の甲状腺部分摘除であった。死亡原因は不明であり、剖検はされず、追跡による追加情報は得られなかった。治験責任医師は、死亡は他の不特定の疾患による可能性が最も高いと考え、甲状腺部分摘除の情報が利用できないと報告した。当該死亡は「治験薬との関連なし」と評価された。

症例 No. [redacted]（女性、6[redacted] 歳、BAT 群）は、*投与後2092日 に急死した（突然死）。当該症例は 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に PV と診断された後、PROUD-PV 試験に組み入れられ、HU 群に割り付けられた。CONTINUATION-PV 試験を継続し、死亡時点では、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日以降、HU を 1500 mg／日で投与されていた。関連する病歴は、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に脾臓サイズ増加、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に血小板数増加が認められた。当該症例は老人養護施設で生活しており、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日朝に死亡しているのが発見された。当該死亡は「PV と関連あり」、「治験薬（HU）との関連なし」と評価された。なお、当該症例は、過去に P1101 を投与されたことはなかった。

PEN-PV 試験（海外第 III 相）5.3.5.2.3

PEN-PV 試験期間中に、死亡例は認められなかった。

2.7.4.2.1.3 その他の重篤な有害事象

A19-201 試験（国内第 II 相）5.3.5.2.1

SAE は、胃腸炎が 1 例（3.4%）に 1 件（中等度）のみ発現した。当該事象は回復し、治験薬との関連なしと評価された。

*情報公開時に置き換えた

PEGINVERA 試験（海外第 I／II 相）5.3.5.2.2

SAE は、51 例中 28 例（54.9%）に 65 件発現した（表 2.7.4-45）。

比較的よくみられた SAE（SOC：発現率 10%超）は、感染症および寄生虫症 11 件（6 例［11.8%］）、傷害、中毒および処置合併症 10 件（6 例［11.8%］）、神経系障害 7 件（6 例［11.8%］）であり、SAE の過半数は中等度（28 件、14 例［27.5%］）又は重度（24 件、17 例［33.3%］）であった（5.3.5.2.2 PEGINVERA 試験総括報告書 表 14.3.3.16）。「治験薬との関連あり」と評価された SAE は 8 例（15.7%）に 12 件発現し（5.3.5.2.2 PEGINVERA 試験総括報告書 表 14.3.3.14）、その内訳（PT）は、うつ病 2 件（2 例［3.9%］）、TPOAg 陽性 2 件（1 例［2.0%］）、その他の SAE（急性ストレス障害、抗核抗体増加、関節痛、心房細動、疲労、インフルエンザ様疾患、発熱、トランスアミナーゼ上昇）は各 1 例（2.0%）に各 1 件発現した。

表 2.7.4-45 2 例以上に発現した重篤な有害事象（SAE［PT］）（PEGINVERA 試験）

器官別大分類 基本語	発現件数	N = 51 発現例数 (%)
重篤な有害事象 (SAE)	65	28 (54.9%)
感染症および寄生虫症		
尿路感染	4	4 (7.8%)
神経系障害		
一過性脳虚血発作	3	3 (5.9%)
傷害、中毒および処置合併症		
胸部損傷	2	2 (3.9%)
精神障害		
うつ病	2	2 (3.9%)

MedDRA version 18.1
Source：5.3.5.2.2 PEGINVERA 試験総括報告書表 14.3.3.7

PROUD-PV 試験（海外第 III 相）5.3.5.1.1

254 例中 25 例（9.8%）に 36 件の SAE が発現した（表 2.7.4-46）。P1101 群では 14 例（11.0%）に 20 件、HU 群では 11 例（8.7%）に 16 件の SAE が発現した。各群 2 件の SAE が「治験薬との関連あり」と評価され、その内訳は、P1101 群では心房細動、関節リウマチが各 1 件（各 1 例［0.8%］）、HU 群では基底細胞癌 2 件（2 例［1.6%］）であった。

表 2.7.4-46 いずれかの群で 2 例以上に発現した重篤な有害事象（SAE［PT］）
（PROUD-PV 試験）

器官別大分類	P1101 群 N = 127		HU 群 N = 127		全体 N = 254	
基本語	発現件数	発現例数 (%)	発現件数	発現例数 (%)	発現件数	発現例数 (%)
重篤な有害事象 (SAE)	20	14 (11.0%)	16	11 (8.7%)	36	25 (9.8%)
心臓障害						
心房細動	1	1 (0.8%)	2	2 (1.6%)	3	3 (1.2%)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）						
基底細胞癌	0	0	2	2 (1.6%)	2	2 (0.8%)

MedDRA version 18.1
Source：5.3.5.1.1 PROUD-PV 試験総括報告書 表 14.3.1.1.3

CONTINUATION-PV 試験（海外第 IIIb 相）（5.3.5.1.2）

全体（N = 171）で、34 例（19.9%）に 53 件の SAE が発現した。

P1101 群では 17 例（17.9%）に 28 件の SAE が発現し、BAT 群では 17 例（22.4%）に 25 件の SAE が発現した（表 2.7.4-47）。P1101 群 2 件（貧血、小球性貧血：各 1 件）、BAT 群 5 件（急性白血病、悪性黒色腫、貧血、顆粒球減少症、白血球減少症：各 1 件）の SAE は「治験薬との関連あり」と評価された（5.3.5.1.2-2 CONTINUATION-PV 試験総括報告書［36 ヵ月時］ 表 14.3.1.2.4.1）。

表 2.7.4-47 いずれかの群で 2 例以上に発現した重篤な有害事象（SAE［PT］）
（CONTINUATION-PV 試験）

器官別大分類 基本語	P1101 群 N = 95		BAT 群 N = 76	
	発現件数	発現例数 (%)	発現件数	発現例数 (%)
重篤な有害事象 (SAE)	28	17 (17.9%)	25	17 (22.4%)
筋骨格系および結合組織障害				
変形性関節症	0	0	2	2 (2.6%)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）				
急性白血病	0	0	2	2 (2.6%)

MedDRA version 18.1
Source：5.3.5.1.2-2 CONTINUATION-PV 試験総括報告書［36 ヵ月時］ 表 14.3.1.2.4.1

PEN-PV 試験（海外第 III 相）5.3.5.2.3

SAE は 1 例（2.8%）に心房細動（軽度）1 件が発現し、「治験薬との関連なし」、「プレフィルドペンとの関連なし」と評価された。当該事象発現による減量はなかった（5.3.5.2.2.3 PEN-PV 試験総括報告書 表 14.3.2.3）。

2.7.4.2.1.4　その他の重要な有害事象

2.7.4.2.1.4.1　試験中止に至った有害事象

A19-201 試験（国内第 II 相）5.3.5.2.1

試験中止に至った有害事象は、軽度の無痛性甲状腺炎が 1 例（3.4%）に 1 件のみ発現し、「治験薬との関連あり」と評価された。また、当該事象は AESI に分類された。

PEGINVERA 試験（海外第 I／II 相）5.3.5.2.2

試験中止に至った TEAE は、51 例中 20 例（39.2%）に 34 件発現した（表 2.7.4-48）。

2 例以上発現し試験中止に至った TEAE（PT）は、うつ病 4 例（7.8%［4 件］）、疲労、全身健康状態低下が各 2 例（3.9%［2 件］）であった。また、比較的よくみられた試験中止に至った TEAE（SOC：発現率 5%超）は、精神障害 5 例（9.8%［6 件］）、神経系障害 4 例（7.8%［6 件］）、筋骨格系および結合組織障害 3 例（5.9%［3 件］）、一般・全身障害および投与部位の状態 3 例（5.9%［5 件］）であった。

表 2.7.4-48 2 例以上が試験中止に至った TEAE（PT）（PEGINVERA 試験）

器官別大分類 基本語	発現件数	N = 51 発現例数 (%)
試験中止に至った TEAE	34	20 (39.2%)
精神障害		
うつ病	4	4 (7.8%)
一般・全身障害および投与部位の状態		
疲労	2	2 (3.9%)
全身健康状態低下	2	2 (3.9%)

MedDRA version 18.1
Source：5.3.5.2.2 PEGINVERA 試験総括報告書表 14.3.3.9

PROUD-PV 試験（海外第 III 相）5.3.5.1.1

試験中止に至った TEAE は、254 例中 9 例（3.5%）に 12 件発現し、P1101 群 7 例（5.5%）に 9 件、HU 群 2 例（1.6%）に 3 件発現した（表 2.7.4-49）。

試験中止に至った TEAE が 2 例以上に発現することはなかった。

表 2.7.4-49 試験中止に至った TEAE（PT）（PROUD-PV 試験）

	P1101 群 N = 127		HU 群 N = 127		全体 N = 254	
器官別大分類 基本語	発現件数	発現例数 (%)	発現件数	発現例数 (%)	発現件数	発現例数 (%)
試験中止に至った TEAE	9	7 (5.5%)	3	2 (1.6%)	12	9 (3.5%)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）						
基底細胞癌	0	0	1	1 (0.8%)	1	1 (0.4%)
神経膠芽細胞腫	1	1 (0.8%)	0	0	1	1 (0.4%)
原発性骨髄線維症	1	1 (0.8%)	0	0	1	1 (0.4%)
心臓障害						
急性心不全	0	0	1	1 (0.8%)	1	1 (0.4%)
内分泌障害						
自己免疫性甲状腺炎	1	1 (0.8%)	0	0	1	1 (0.4%)
感染症および寄生虫症						
敗血症性ショック	1	1 (0.8%)	0	0	1	1 (0.4%)
筋骨格系および結合組織障害						
関節リウマチ	1	1 (0.8%)	0	0	1	1 (0.4%)

表 2.7.4-49 試験中止に至った TEAE（PT）（PROUD-PV 試験）（続き）

器官別大分類 基本語	P1101 群 N = 127		HU 群 N = 127		全体 N = 254	
	発現件数	発現例数 (%)	発現件数	発現例数 (%)	発現件数	発現例数 (%)
精神障害						
不安	1	1 (0.8%)	0	0	1	1 (0.4%)
腎および尿路障害						
急性腎不全	1	1 (0.8%)	0	0	1	1 (0.4%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害						
呼吸困難	1	1 (0.8%)	0	0	1	1 (0.4%)
肺臓炎	1	1 (0.8%)	0	0	1	1 (0.4%)
皮膚および皮下組織障害						
皮膚潰瘍	0	0	1	1 (0.8%)	1	1 (0.4%)

MedDRA version 18.1
Source：5.3.5.1.1 PROUD-PV 試験総括報告書 表 14.3.1.1.8

CONTINUATION-PV 試験（海外第 IIIb 相）（5.3.5.1.2）

試験中止に至った TEAE は、P1101 群 7 例（7.4%）に 10 件、BAT 群 5 例（6.6%）に 6 件発現した（表 2.7.4-50）。

試験中止に至った TEAE が 2 例以上に発現することはなかった。

表 2.7.4-50 試験中止に至った TEAE（PT）（CONTINUATION-PV 試験）

器官別大分類 基本語	P1101 群 N = 95		BAT 群 N = 76	
	発現件数	発現例数 (%)	発現件数	発現例数 (%)
試験中止に至った TEAE	10	7 (7.4%)	6	5 (6.6%)
血液およびリンパ系障害				
貧血	1	1 (1.1%)	1	1 (1.3%)
血小板減少症	1	1 (1.1%)	1	1 (1.3%)
小球性貧血	1	1 (1.1%)	0	0
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）				
急性白血病	0	0	1	1 (1.3%)
胆管癌	1	1 (1.1%)	0	0
骨髄線維症	0	0	1	1 (1.3%)
一般・全身障害および投与部位の状態				
発熱	0	0	1	1 (1.3%)
感染症および寄生虫症				
結核	1	1 (1.1%)	0	0
臨床検査				
ALT 増加	1	1 (1.1%)	0	0
AST 増加	1	1 (1.1%)	0	0
筋骨格系および結合組織障害				
シェーグレン症候群	1	1 (1.1%)	0	0
精神障害				
うつ病	1	1 (1.1%)	0	0
神経過敏	1	1 (1.1%)	0	0
皮膚および皮下組織障害				
皮膚潰瘍	0	0	1	1 (1.3%)

MedDRA version 18.1
Source：5.3.5.1.2-2 CONTINUATION-PV 試験総括報告書［36 ヵ月時］ 表 14.3.1.2.9.1

PEN-PV 試験（海外第 III 相）5.3.5.2.3

PEN-PV 試験で試験中止に至った TEAE は認められなかった。

2.7.4.2.1.4.2 投与中断に至った有害事象

A19-201 試験（国内第 II 相）5.3.5.2.1

A19-201 試験で投与中断に至った有害事象は、軽度の心室壁運動低下が 1 例（3.4%）に発現し、「治験薬との関連あり（可能性あり）」と評価された。

PEGINVERA 試験（海外第 I／II 相）5.3.5.2.2

投与中断に至った TEAE は、51 例中 33 例（64.7%）に 82 件発現した（表 2.7.4-51）。

比較的よくみられた投与中断に至った TEAE（PT：発現率 5%超）は、関節炎、下痢が各 5 例（9.8%［それぞれ 8 件、5 件］）、白血球減少症 4 例（7.8%［5 件］）、好中球減少症 3 例（5.9%［3 件］）であった。また、比較的よくみられた投与中断に至った TEAE（SOC：発現率 10%超）は、血液およびリンパ系障害 8 例（15.7%［13 件］）、臨床検査、胃腸障害が各 7 例（13.7%［それぞれ 13 件、8 件］）、筋骨格系および結合組織障害、一般・全身障害および投与部位の状態、感染症および寄生虫症が各 6 例（11.8%［それぞれ 13 件、9 件、7 件］）であった。

表 2.7.4-51 2 例以上が投与中断に至った TEAE（PT）（PEGINVERA 試験）

器官別大分類 基本語	発現件数	N = 51 発現例数 (%)
投与中断に至った TEAE	82	33 (64.7%)
筋骨格系および結合組織障害		
関節痛	8	5 (9.8%)
胃腸障害		
下痢	5	5 (9.8%)
血液およびリンパ系障害		
白血球減少症	5	4 (7.8%)
好中球減少症	3	3 (5.9%)
血小板減少症	3	2 (3.9%)
一般・全身障害および投与部位の状態		
全身健康状態低下	3	2 (3.9%)
インフルエンザ様疾患	2	2 (3.9%)
感染症および寄生虫症		
上咽頭炎	2	2 (3.9%)
精神障害		
うつ病	2	2 (3.9%)

MedDRA version 18.1
Source：5.3.5.2.2 PEGINVERA 試験総括報告書表 14.3.3.11

PROUD-PV 試験（海外第 III 相）5.3.5.1.1

投与中断に至った TEAE は、P1101 群で 12 例（9.4%）に 15 件、HU 群 16 例（12.6%）に 20 件発現した（表 2.7.4-52）。いずれかの群で 2 例以上が投与中断に至った TEAE（PT）は、P1101 群では認められず、HU 群ではインフルエンザ 4 例（3.1%［4 件］）、血小板減少症、白血球減少症、下痢が各 2 例（1.6%［各 2 件］）であった。

表 2.7.4-52 投与中断に至った TEAE（PT）（PROUD-PV 試験）

器官別大分類 基本語	P1101 群 N = 127		HU 群 N = 127		全体 N = 254	
	発現件数	発現例数 (%)	発現件数	発現例数 (%)	発現件数	発現例数 (%)
投与中断に至った TEAE	15	12 (9.4%)	20	16 (12.6%)	35	28 (11.0%)
感染症および寄生虫症						
インフルエンザ	1	1 (0.8%)	4	4 (3.1%)	5	5 (2.0%)
上咽頭炎	1	1 (0.8%)	1	1 (0.8%)	2	2 (0.8%)
虫垂炎	1	1 (0.8%)	0	0	1	1 (0.4%)
急性腎盂腎炎	0	0	1	1 (0.8%)	1	1 (0.4%)
上気道感染	1	1 (0.8%)	0	0	1	1 (0.4%)
血液およびリンパ系障害						
血小板減少症	1	1 (0.8%)	2	2 (1.6%)	3	3 (1.2%)
白血球減少症	0	0	2	2 (1.6%)	2	2 (0.8%)
貧血	0	0	1	1 (0.8%)	1	1 (0.4%)
好中球減少症	1	1 (0.8%)	0	0	1	1 (0.4%)
胃腸障害						
下痢	0	0	2	2 (1.6%)	2	2 (0.8%)
腹部膨満	1	1 (0.8%)	0	0	1	1 (0.4%)
腹壁障害	1	1 (0.8%)	0	0	1	1 (0.4%)
口内炎	0	0	1	1 (0.8%)	1	1 (0.4%)
臨床検査						
血小板数減少	1	1 (0.8%)	1	1 (0.8%)	2	2 (0.8%)
白血球数減少	1	1 (0.8%)	1	1 (0.8%)	2	2 (0.8%)
GGT 増加	1	1 (0.8%)	0	0	1	1 (0.4%)
心臓障害						
心臓内血栓	1	1 (0.8%)	0	0	1	1 (0.4%)
動悸	0	0	1	1 (0.8%)	1	1 (0.4%)
外科および内科処置						
大動脈弁置換	0	0	1	1 (0.8%)	1	1 (0.4%)
眼部手術	0	0	1	1 (0.8%)	1	1 (0.4%)
一般・全身障害および投与部位の状態						
インフルエンザ様疾患	1	1 (0.8%)	0	0	1	1 (0.4%)
傷害、中毒および処置合併症						
偶発的過量投与	1	1 (0.8%)	0	0	1	1 (0.4%)
神経系障害						
虚血性脳卒中	1	1 (0.8%)	0	0	1	1 (0.4%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害						
呼吸困難	0	0	1	1 (0.8%)	1	1 (0.4%)

MedDRA version 18.1
Source：5.3.5.1.1 PROUD-PV試験総括報告書 表 14.3.1.1.10

CONTINUATION-PV 試験（海外第 IIIb 相）（5.3.5.1.2）

投与中断に至った TEAE は、P1101 群 22 例（23.2%）に 38 件、BAT 群 17 例（22.4%）に 32 件発現した（表 2.7.4-53）。いずれかの群で 2 例以上が投与中断に至った TEAE（PT）は、P1101 群ではインフルエンザ（5 例［5.3%］5 件）、GGT 増加（4 例［4.2%］6 件）、貧血（2 例［2.1%］4 件）、白血球減少症（2 例［2.1%］3 件）であり、HU 群では白血球減少症（4 例［5.3%］6 件）、血小板減少症（4 例［5.3%］4 件）、貧血、インフルエンザ（各 3 例［3.9%］3 件）、血小板数減少、下痢（各 2 例［2.6%］2 件）であった。

表 2.7.4-53 投与中断に至った TEAE（PT）（CONTINUATION-PV 試験）

器官別大分類 基本語	P1101 群 N = 95		BAT 群 N = 76	
	発現件数	発現例数 (%)	発現件数	発現例数 (%)
投与中断に至った TEAE	38	22 (23.2%)	32	17 (22.4%)
血液およびリンパ系障害				
白血球減少症	3	2 (2.1%)	6	4 (5.3%)
貧血	4	2 (2.1%)	3	3 (3.9%)
血小板減少症	1	1 (1.1%)	4	4 (5.3%)
顆粒球減少症	0	0	1	1 (1.3%)
出血性貧血	1	1 (1.1%)	0	0
鉄欠乏性貧血	1	1 (1.1%)	0	0
好中球減少症	0	0	1	1 (1.3%)
感染症および寄生虫症				
インフルエンザ	5	5 (5.3%)	3	3 (3.9%)
虫垂炎	1	1 (1.1%)	0	0
上咽頭炎	1	1 (1.1%)	0	0
急性腎盂腎炎	0	0	1	1 (1.3%)
気道感染	1	1 (1.1%)	0	0
副鼻腔炎	1	1 (1.1%)	0	0
上気道感染	1	1 (1.1%)	0	0
臨床検査				
GGT 増加	6	4 (4.2%)	0	0
血小板数減少	1	1 (1.1%)	2	2 (2.6%)
ALT 増加	1	1 (1.1%)	0	0
白血球数減少	1	1 (1.1%)	0	0
胃腸障害				
下痢	1	1 (1.1%)	2	2 (2.6%)
腹痛	0	0	1	1 (1.3%)
口内炎	0	0	2	1 (1.3%)
筋骨格系および結合組織障害				
関節痛	1	1 (1.1%)	0	0
筋力低下	1	1 (1.1%)	0	0
変形性関節症	1	1 (1.1%)	0	0
皮膚および皮下組織障害				
乾癬	1	1 (1.1%)	0	0
皮膚潰瘍	0	0	1	1 (1.3%)
臍血腫	1	1 (1.1%)	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害				
咳嗽	1	1 (1.1%)	0	0
呼吸困難	0	0	1	1 (1.3%)
外科および内科処置				
大動脈弁置換	0	0	1	1 (1.3%)
眼部手術	0	0	1	1 (1.3%)
膝関節形成	0	0	1	1 (1.3%)
心臓障害				
動悸	0	0	1	1 (1.3%)
免疫系障害				
サルコイドーシス	1	1 (1.1%)	0	0
神経系障害				
卒中の出血性変化	1	1 (1.1%)	0	0

MedDRA version 18.1
Source：5.3.5.1.2-2 CONTINUATION-PV 試験総括報告書［36 ヵ月時］表 14.3.1.2.11.1

PEN-PV 試験（海外第 III 相）5.3.5.2.3

PEN-PV 試験で投与中断に至った TEAE は認められなかった。

2.7.4.2.1.4.3　減量に至った有害事象

A19-201 試験（国内第 II 相）5.3.5.2.1

A19-201 試験で減量に至った TEAE は 2 例（6.9%）に 6 件発現し、その内訳は、脱毛症、好中球減少症が各 2 件、ALT 増加、AST 増加が各 1 件であった。

PEGINVERA 試験（海外第 I／II 相）5.3.5.2.2

減量に至った TEAE は 31 例（60.8%）に 81 件発現し、比較的よくみられた事象（PT：発現率 9%超 = 5 例以上）は、白血球減少症、好中球減少症、関節痛が各 5 例（9.8%［それぞれ 7 件、5 件、5 件］）であった（表 2.7.4-54）。減量に至った TEAE のうち、治験薬との関連ありと評価された事象は 31 例（60.8%）に発現した 75 件であり、これらの大部分は、軽度（18 例［35.3%］に 38 件）又は中等度（20 例［39.2%］に 35 件）であった（5.3.5.2.2　PEGINVERA 試験総括報告書 表 14.3.3.18）。また、比較的よくみられた減量に至った TEAE（SOC：発現率 15%超）は、一般・全身障害および投与部位の状態 11 例（21.6%［16 件］）、血液およびリンパ系障害、臨床検査が各 10 例（19.6%［それぞれ 17 件、16 件］）であった。

表 2.7.4-54　2 例以上が減量に至った TEAE（PT）（PEGINVERA 試験）

器官別大分類 基本語	発現件数	N = 51 発現例数 (%)
減量に至った TEAE	81	31 (60.8%)
血液およびリンパ系障害		
白血球減少症	7	5 (9.8%)
好中球減少症	5	5 (9.8%)
血小板減少症	4	3 (5.9%)
一般・全身障害および投与部位の状態		
疲労	5	4 (7.8%)
全身健康状態低下	4	4 (7.8%)
インフルエンザ様疾患	5	4 (7.8%)
発熱	2	2 (3.9%)
臨床検査		
GGT 増加	3	3 (5.9%)
血小板数減少	2	2 (3.9%)
トランスアミナーゼ上昇	3	2 (3.9%)
筋骨格系および結合組織障害		
関節痛	5	5 (9.8%)
筋肉痛	2	2 (3.9%)
神経系障害		
浮動性めまい	3	3 (5.9%)

MedDRA version 18.1
Source：5.3.5.2.2 PEGINVERA 試験総括報告書 表 14.3.3.10

PROUD-PV 試験（海外第 III 相）5.3.5.1.1

HU 群で減量に至った TEAE の発現率は、P1101 群より HU 群で高かった（P1101 群 31 例［24.4%］61 件、HU 群 70 例［55.1%］137 件：表 2.7.4-55）。比較的よくみられた減量に至った TEAE（PT：発現率 5%超）は、P1101 群が血小板減少症（7 例［5.5%］8 件）、HU 群が血小板減少症（26 例［20.5%］41 件）、白血球減少症（21 例［16.5%］26 件）、貧血（15 例［11.8%］18 件）、血小板数減少（8 例［6.3%］11 件）であった。

表 2.7.4-55 いずれかの群で 2 例以上が減量に至った TEAE（PT）（PROUD-PV 試験）

	P1101 群 N = 127		HU 群 N = 127		全体 N = 254	
器官別大分類 基本語	発現件数	発現例数 (%)	発現件数	発現例数 (%)	発現件数	発現例数 (%)
減量に至った TEAE	61	31 (24.4%)	137	70 (55.1%)	198	101 (39.8%)
血液およびリンパ系障害						
血小板減少症	8	7 (5.5%)	41	26 (20.5%)	49	33 (13.0%)
白血球減少症	11	6 (4.7%)	26	21 (16.5%)	37	27 (10.6%)
貧血	1	1 (0.8%)	18	15 (11.8%)	19	16 (6.3%)
好中球減少症	1	1 (0.8%)	5	3 (2.4%)	6	4 (1.6%)
臨床検査						
血小板数減少	0	0	11	8 (6.3%)	11	8 (3.1%)
GGT 増加	6	5 (3.9%)	0	0	6	5 (2.0%)
HCT 減少	0	0	5	4 (3.1%)	5	4 (1.6%)
白血球数減少	1	1 (0.8%)	7	3 (2.4%)	8	4 (1.6%)
肝酵素上昇	3	3 (2.4%)	0	0	3	3 (1.2%)
ALT 増加	2	2 (1.6%)	0	0	2	2 (0.8%)
AST 増加	2	2 (1.6%)	0	0	2	2 (0.8%)
胃腸障害						
腹痛	0	0	5	4 (3.1%)	5	4 (1.6%)
一般・全身障害および投与部位の状態						
疲労	1	1 (0.8%)	4	4 (3.1%)	5	5 (2.0%)
無力症	0	0	2	2 (1.6%)	2	2 (0.8%)
筋骨格系および結合組織障害						
筋肉痛	5	5 (3.9%)	0	0	5	5 (2.0%)
関節痛	2	2 (1.6%)	0	0	2	2 (0.8%)
骨痛	2	2 (1.6%)	0	0	2	2 (0.8%)
皮膚および皮下組織障害						
脱毛症	2	2 (1.6%)	0	0	2	2 (0.8%)
そう痒症	3	2 (1.6%)	0	0	3	2 (0.8%)

MedDRA version 18.1
Source：5.3.5.1.1 PROUD-PV試験総括報告書 表 14.3.1.1.9

CONTINUATION-PV 試験（海外第 IIIb 相）

減量に至った TEAE は、P1101 群より BAT 群で高かった（P1101 群 43 例［45.3%］119 件、BAT 群 51 例［67.1%］103 件：表 2.7.4-56）。比較的よくみられた減量に至った TEAE（PT：発現率 5%超）は、P1101 群が白血球減少症（17 例［17.9%］42 件）、血小板減少症（8 例［8.4%］12 件）、GGT 増加（5 例［5.3%］10 件）、BAT 群が白血球減少症（19 例［25.0%］22 件）、血小板減少症（18 例［23.7%］30 件）、貧血（11 例［14.5%］12 件）、血小板数減少（8 例［10.5%］9 件）であった。

表 2.7.4-56 いずれかの群で 2 例以上が減量に至った TEAE（PT）（CONTINUATION-PV 試験）

器官別大分類 基本語	P1101 群 N = 95		BAT 群 N = 76	
	発現件数	発現例数 (%)	発現件数	発現例数 (%)
減量に至った TEAE	119	43 (45.3%)	103	51 (67.1%)
血液およびリンパ系障害				
白血球減少症	42	17 (17.9%)	22	19 (25.0%)
血小板減少症	12	8 (8.4%)	30	18 (23.7%)
貧血	4	2 (2.1%)	12	11 (14.5%)
好中球減少症	3	3 (3.2%)	3	2 (2.6%)
臨床検査				
血小板数減少	2	2 (2.1%)	9	8 (10.5%)
白血球数減少	3	3 (3.2%)	6	3 (3.9%)
GGT 増加	10	5 (5.3%)	0	0
AST 増加	3	3 (3.2%)	0	0
HCT 減少	1	1 (1.1%)	2	2 (2.6%)
肝酵素上昇	3	3 (3.2%)	0	0
ALT 増加	2	2 (2.1%)	0	0
胃腸障害				
腹痛	0	0	3	3 (3.9%)
筋骨格系および結合組織障害				
筋肉痛	4	4 (4.2%)	0	0
骨痛	2	2 (2.1%)	0	0
皮膚および皮下組織障害				
そう痒症	4	2 (2.1%)	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態				
疲労	1	1 (1.1%)	2	2 (2.6%)
無力症	0	0	2	2 (2.6%)

MedDRA version 18.1
Source：5.3.5.1.2-2 CONTINUATION-PV 試験総括報告書［36 ヵ月時］表 14.3.1.2.10.1

PEN-PV 試験（海外第 III 相）5.3.5.2.3

PEN-PV 試験で減量に至った TEAE は 2 例に 3 件（白血球減少症 2 件、血小板減少症 1 件）発現し、いずれの事象も「治験薬との関連あり」と評価された。

2.7.4.2.1.4.4 特に注目すべき有害事象（AESI）

PEGINVERA 試験では、試験実施計画書で AESI を定義しなかったことから、本項では残りの 4 試験で発現した AESI を示す。

A19-201 試験（国内第 II 相）5.3.5.2.1

AESI は 9 例（31.0%）に 10 件発現した（表 2.7.4-57）。2 例以上に発現した AESI（PT）は、甲状腺機能低下症、胃腸炎が各 2 例（6.9%［各 2 件］）であった。

主要な心血管系の PV 関連事象は発現しなかった。

表 2.7.4-57 特に注目すべき有害事象（AESI［PT］）（A19-201 試験）

器官別大分類 基本語	発現件数	N = 29 発現例数 (%)
特に注目すべき有害事象 (AESI)	10	9 (31.0%)
内分泌障害		
甲状腺機能低下症	2	2 (6.9%)
無痛性甲状腺炎	1	1 (3.4%)
感染症および寄生虫症		
胃腸炎	2	2 (6.9%)
精神障害		
不安	1	1 (3.4%)
自殺念慮	1	1 (3.4%)
血液およびリンパ系障害		
出血性素因	1	1 (3.4%)
眼障害		
網膜出血	1	1 (3.4%)
胃腸障害		
虚血性大腸炎	1	1 (3.4%)

MedDRA version 23.0
Source： 5.3.5.2-1 A19-201 試験総括報告書 表 14.3.1.3.15、一覧表 16.2.7.9

PROUD-PV 試験（海外第 III 相）5.3.5.1.1

AESI は、P1101 群で 11 例（8.7%）に 14 件、HU 群で 4 例（3.1%）に 7 件発現した（表 2.7.4-58）。いずれかの群で 2 例以上に発現した AESI（PT）は、P1101 群 2 例に発現した甲状腺機能低下症 2 件のみであった。

表 2.7.4-58 特に注目すべき有害事象（AESI［PT］）（PROUD-PV 試験）

器官別大分類 基本語	P1101 群 N = 127		HU 群 N = 127		全体 N = 254	
	発現件数	発現例数 (%)	発現件数	発現例数 (%)	発現件数	発現例数 (%)
特に注目すべき有害事象 (AESI)	14	11 (8.7%)	7	4 (3.1%)	21	15 (5.9%)
内分泌障害						
自己免疫性甲状腺炎	1	1 (0.8%)	1	1 (0.8%)	2	2 (0.8%)
甲状腺機能低下症	2	2 (1.6%)	0	0	2	2 (0.8%)
甲状腺機能亢進症	1	1 (0.8%)	0	0	1	1 (0.4%)
心臓障害						
心房細動	0	0	1	1 (0.8%)	1	1 (0.4%)
心不全	0	0	1	1 (0.8%)	1	1 (0.4%)
急性心不全	0	0	2	1 (0.8%)	2	1 (0.4%)
心臓内血栓	1	1 (0.8%)	0	0	1	1 (0.4%)
心嚢液貯留	0	0	1	1 (0.8%)	1	1 (0.4%)

表 2.7.4-58 特に注目すべき有害事象（AESI［PT］）（PROUD-PV 試験）（続き）

器官別大分類 基本語	P1101 群 N = 127		HU 群 N = 127		全体 N = 254	
	発現件数	発現例数 (%)	発現件数	発現例数 (%)	発現件数	発現例数 (%)
神経系障害						
卒中の出血性変化	1	1 (0.8%)	0	0	1	1 (0.4%)
虚血性脳卒中	1	1 (0.8%)	0	0	1	1 (0.4%)
精神障害						
不安	1	1 (0.8%)	0	0	1	1 (0.4%)
うつ病	1	1 (0.8%)	0	0	1	1 (0.4%)
気分変化	1	1 (0.8%)	0	0	1	1 (0.4%)
血液およびリンパ系障害						
脾臓梗塞	1	1 (0.8%)	0	0	1	1 (0.4%)
胃腸障害						
腹腔動脈血栓	1	1 (0.8%)	0	0	1	1 (0.4%)
傷害、中毒および処置合併症						
皮下血腫	0	0	1	1 (0.8%)	1	1 (0.4%)
筋骨格系および結合組織障害						
関節リウマチ	1	1 (0.8%)	0	0	1	1 (0.4%)
皮膚および皮下組織障害						
乾癬	1	1 (0.8%)	0	0	1	1 (0.4%)

MedDRA version 18.1
Source：5.3.5.1.1 PROUD-PV 試験総括報告書 表 14.3.1.1.4

主要な心血管系の PV 関連事象は、全体で 18 例（7.1%）に 33 件発現し、P1101 群で 11 例（8.7%）に 13 件、HU 群で 7 例（5.5%）に 20 件であった。比較的よくみられた心血管系の PV 関連事象は、P1101 群で心房細動、末梢動脈閉塞が各 3 例（2.4%［各 3 件］）、HU 群で心房細動 3 例（2.4%［12 件］）、心不全 2 例（1.6%［2 件］）、急性心不全 1 例（0.8%［2 件］）であった（5.3.5.1.1 PROUD-PV 試験総括報告書 表 14.3.1.5.1）。

CONTINUATION-PV 試験（海外第 IIIb 相）

P1101 群（N = 95）で 19 件（11 例［11.6%］）の AESI が発現した（表 2.7.4-59）。

「治験薬との関連あり」と評価された AESI は、甲状腺機能低下症、甲状腺機能亢進症、うつ病、不安、気分変化、神経過敏、ざ瘡様皮膚炎、乾癬、サルコイドーシス、シェーグレン症候群、であり、「治験薬との関連なし」と評価された AESI は、易刺激性、神経過敏、脾臓梗塞、霧視、網膜損傷、腹腔動脈血栓、卒中の出血性変化、虚血性脳卒中であった。

表 2.7.4-59 特に注目すべき有害事象（AESI［PT］）（CONTINUATION-PV 試験）

器官別大分類 基本語	P1101 群 N = 95		BAT 群 N = 76	
	発現件数	発現例数 (%)	発現件数	発現例数 (%)
特に注目すべき有害事象 (AESI)	19	11 (11.6%)	6	6 (7.9%)
内分泌障害				
甲状腺機能低下症	2	2 (2.1%)	0	0
自己免疫性甲状腺炎	0	0	1	1 (1.3%)
甲状腺機能亢進症	1	1 (1.1%)	0	0
精神障害				
うつ病	1	1 (1.1%)	2	2 (2.6%)
不安	1	1 (1.1%)	0	0
易刺激性	1	1 (1.1%)	0	0
気分変化	1	1 (1.1%)	0	0
神経過敏	2	1 (1.1%)	0	0
傷害、中毒および処置合併症				
網膜損傷	1	1 (1.1%)	0	0
皮下血腫	0	0	1	1 (1.3%)
皮膚および皮下組織障害				
ざ瘡様皮膚炎	1	1 (1.1%)	0	0
乾癬	1	1 (1.1%)	0	0
血液およびリンパ系障害				
脾臓梗塞	1	1 (1.1%)	0	0
心臓障害				
心嚢液貯留	0	0	1	1 (1.3%)
眼障害				
霧視	1	1 (1.1%)	0	0
胃腸障害				
腹腔動脈血栓	1	1 (1.1%)	0	0
免疫系障害				
サルコイドーシス	1	1 (1.1%)	0	0
筋骨格系および結合組織障害				
シェーグレン症候群	1	1 (1.1%)	0	0
神経系障害				
卒中の出血性変化	1	1 (1.1%)	0	0
虚血性脳卒中	1	1 (1.1%)	0	0
血管障害				
表在性血栓性静脈炎	0	0	1	1 (1.3%)

MedDRA version 18.1
Source：5.3.5.1.2-2 CONTINUATION-PV試験総括報告書［36ヵ月時］表 14.3.1.2.5.1

主要な心血管系の PV 関連事象（治験依頼者の定義）は全体で 27 件発現し、P1101 群で 8 例（8.4%）に 11 件、HU 群で 4 例（5.3%）に 16 件であった。P1101 群で比較的よくみられた主要な心血管系の PV 関連事象は心房細動（3 例［3.2%］に 3 件）であり、残りの事象は各 1 例の発現であった。HU 群での主要な心血管系の PV 関連事象は各 1 例に発現した（5.3.5.1.2 CONTINUATION-PV 試験総括報告書 表 14.3.1.2.6.1.1）。

PEN-PV 試験（海外第 III 相）5.3.5.2.3

AESI は、1 例（2.8%）に神経過敏 1 件が発現し、「治験薬との関連あり」、「プレフィルドペンとの関連あり」と評価された（5.3.5.2.2.3 PEN-PV 試験総括報告書 表 14.3.2.4）。

2.7.4.2.1.5 器官別又は症候群別有害事象の解析

2.7.4.2.1.5.1 器官別大分類

A19-201 試験（国内第 II 相）5.3.5.2.1

比較的よくみられた TEAE（SOC）は、臨床検査 24 例（82.8%［58 件］）、皮膚および皮下組織障害 21 例（72.4%［33 件］）、一般・全身障害および投与部位の状態 18 例（62.1%［70 件］）、胃腸障害 15 例（51.7%［32 件］）、筋骨格系および結合組織障害 13 例（44.8%［24 件］）、感染症および寄生虫症 13 例（44.8%［21 件］）であった（表 2.7.4-60）。

表 2.7.4-60 治験薬投与下の有害事象（TEAE［SOC］：発現率 10%超）（A19-201 試験）

器官別大分類	発現件数	N = 29 発現例数 (%)
治験薬投与下の有害事象 (TEAE)	292	29 (100.0%)
臨床検査	58	24 (82.8%)
皮膚および皮下組織障害	33	21 (72.4%)
一般・全身障害および投与部位の状態	70	18 (62.1%)
胃腸障害	32	15 (51.7%)
筋骨格系および結合組織障害	24	13 (44.8%)
感染症および寄生虫症	21	13 (44.8%)
血液およびリンパ系障害	9	6 (20.7%)
眼障害	8	6 (20.7%)
心臓障害	6	4 (13.8%)
神経系障害	8	4 (13.8%)
精神障害	5	4 (13.8%)
内分泌障害	3	3 (10.3%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	3	3 (10.3%)

MedDRA version 23.0
Source： 5.3.5.2.1 A19-201 試験総括報告書 表 14.3.1.3.1, 14.3.1.3.3

PEGINVERA 試験（海外第 I／II 相）5.3.5.2.2

比較的よくみられた TEAE（SOC）は、一般・全身障害および投与部位の状態 44 例（86.3%［206 件］）、筋骨格系および結合組織障害 36 例（70.6%［142 件］）、感染症および寄生虫症 35 例（68.6%［117 件］）、皮膚および皮下組織障害 35 例（68.6%［101 件］）、胃腸障害 33 例（64.7%［113 件］）、神経系障害 30 例（58.8%［104 件］）であった（表 2.7.4-61）。

表 2.7.4-61 治験薬投与下の有害事象（TEAE［SOC］：発現率 10%超）（PEGINVERA 試験）

器官別大分類	発現件数	N = 51 発現例数 (%)
治験薬投与下の有害事象 (TEAE)	1176	51 (100.0%)
一般・全身障害および投与部位の状態	206	44 (86.3%)
筋骨格系および結合組織障害	142	36 (70.6%)
感染症および寄生虫症	117	35 (68.6%)
皮膚および皮下組織障害	101	35 (68.6%)
胃腸障害	113	33 (64.7%)
神経系障害	104	30 (58.8%)
血管障害	49	23 (45.1%)
精神障害	47	22 (43.1%)
血液およびリンパ系障害	49	20 (39.2%)
臨床検査	45	20 (39.2%)

表 2.7.4-61 治験薬投与下の有害事象（TEAE［SOC］：発現率 10%超）（PEGINVERA 試験）（続き）

器官別大分類	発現件数	N = 51 発現例数 (%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	34	20 (39.2%)
代謝および栄養障害	24	18 (35.3%)
傷害、中毒および処置合併症	28	15 (29.4%)
眼障害	22	13 (25.5%)
心臓障害	18	13 (25.5%)
腎および尿路障害	18	10 (19.6%)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	16	10 (19.6%)
耳および迷路障害	16	10 (19.6%)
外科および内科処置	7	6 (11.8%)
内分泌障害	6	6 (11.8%)

MedDRA version 18.1
Source：5.3.5.2.2 PEGINVERA 試験総括報告書 表 14.3.3.6

PROUD-PV 試験（海外第 III 相）5.3.5.1.1

P1101 群で比較的よくみられた TEAE（SOC）は、臨床検査 48 例（37.8%［102 件］）、血液およびリンパ系障害 36 例（28.3%［83 件］）、一般・全身障害および投与部位の状態 35 例（27.6%［94 件］）、感染症および寄生虫症 33 例（26.0%［56 件］）であった（表 2.7.4-62）。

HU 群で比較的よくみられた TEAE（SOC）は、血液およびリンパ系障害 69 例（54.3%［220 件］）、感染症および寄生虫症 44 例（34.6%［68 件］）、胃腸障害 42 例（33.1%［99 件］）であった。

表 2.7.4-62 治験薬投与下の有害事象（TEAE［SOC］：いずれかの群で発現率 10%超）（PROUD-PV 試験）

器官別大分類	P1101 群 N = 127		HU 群 N = 127		全体 N = 254	
	発現件数	発現例数 (%)	発現件数	発現例数 (%)	発現件数	発現例数 (%)
治験薬投与下の有害事象 (TEAE)	814	104 (81.9%)	747	111 (87.4%)	1561	215 (84.6%)
血液およびリンパ系障害	83	36 (28.3%)	220	69 (54.3%)	303	105 (41.3%)
感染症および寄生虫症	56	33 (26.0%)	68	44 (34.6%)	124	77 (30.3%)
臨床検査	102	48 (37.8%)	48	24 (18.9%)	150	72 (28.3%)
胃腸障害	52	23 (18.1%)	99	42 (33.1%)	151	65 (25.6%)
一般・全身障害および投与部位の状態	94	35 (27.6%)	50	26 (20.5%)	144	61 (24.0%)
神経系障害	57	27 (21.3%)	44	26 (20.5%)	101	53 (20.9%)
筋骨格系および結合組織障害	100	30 (23.6%)	24	19 (15.0%)	124	49 (19.3%)
皮膚および皮下組織障害	78	23 (18.1%)	28	21 (16.5%)	106	44 (17.3%)
眼障害	27	19 (15.0%)	16	14 (11.0%)	43	33 (13.0%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	20	12 (9.4%)	18	15 (11.8%)	38	27 (10.6%)
精神障害	24	16 (12.6%)	16	10 (7.9%)	40	26 (10.2%)
血管障害	16	11 (8.7%)	22	15 (11.8%)	38	26 (10.2%)
代謝および栄養障害	19	13 (10.2%)	12	9 (7.1%)	31	22 (8.7%)

MedDRA version 18.1
Source：5.3.5.1.1 PROUD-PV 試験総括報告書 表 14.3.1.1.2

CONTINUATION-PV 試験（海外第 IIIb 相）（

P1101 群で比較的よくみられた TEAE（SOC）は、血液およびリンパ系障害 51 例（53.7%［246 件］）、臨床検査 43 例（45.3%［184 件］）、感染症および寄生虫症 41 例（43.2%［111 件］）、一般・全身障害および投与部位の状態 36 例（37.9%［118 件］）、神経系障害 27 例（28.4%［65 件］）、胃腸障害 25 例（26.3%［74 件］）であった（表 2.7.4-63）。

BAT 群で比較的よくみられた TEAE（SOC）は、血液およびリンパ系障害 52 例（68.4%［193 件］）、感染症および寄生虫症 31 例（40.8%［72 件］）、臨床検査 27 例（35.5%［72 件］）、胃腸障害 25 例（32.9%［65 件］）、神経系障害 23 例（30.3%［40 件］）、一般・全身障害および投与部位の状態 21 例（27.6%［44 件］）、筋骨格系および結合組織障害 20 例（26.3%［39 件］）であった。

表 2.7.4-63 治験薬投与下の有害事象（TEAE［SOC］：いずれかの群で発現率 10%超）（CONTINUATION-PV 試験）

	P1101 群 N = 95		BAT 群 N = 76	
器官別大分類	発現件数	発現例数 (%)	発現件数	発現例数 (%)
治験薬投与下の有害事象 (TEAE)	1278	87 (91.6%)	733	72 (94.7%)
血液およびリンパ系障害	246	51 (53.7%)	193	52 (68.4%)
臨床検査	184	43 (45.3%)	72	27 (35.5%)
感染症および寄生虫症	111	41 (43.2%)	72	31 (40.8%)
一般・全身障害および投与部位の状態	118	36 (37.9%)	44	21 (27.6%)
神経系障害	65	27 (28.4%)	40	23 (30.3%)
胃腸障害	74	25 (26.3%)	65	25 (32.9%)
筋骨格系および結合組織障害	106	23 (24.2%)	39	20 (26.3%)
眼障害	34	23 (24.2%)	15	13 (17.1%)
皮膚および皮下組織障害	113	20 (21.1%)	22	16 (21.1%)
代謝および栄養障害	39	16 (16.8%)	34	18 (23.7%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	30	14 (14.7%)	16	11 (14.5%)
傷害、中毒および処置合併症	19	14 (14.7%)	10	9 (11.8%)
心臓障害	16	12 (12.6%)	25	8 (10.5%)
精神障害	23	11 (11.6%)	8	6 (7.9%)
腎および尿路障害	19	11 (11.6%)	15	13 (17.1%)
血管障害	20	10 (10.5%)	22	15 (19.7%)
耳および迷路障害	14	8 (8.4%)	9	9 (11.8%)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	7	5 (5.3%)	10	8 (10.5%)

MedDRA version 18.1
Source：5.3.5.1.2-2 CONTINUATION-PV 試験総括報告書［36 ヵ月時］表 14.3.1.2.3.1

PEN-PV 試験（海外第 III 相）5.3.5.2.3

比較的よくみられた TEAE（SOC）は、血液およびリンパ系障害 5 例（13.9%［9 件］）、感染症および寄生虫症 5 例（13.9%［7 件］）、胃腸障害 4 例（11.1%［6 件］）であった（5.3.5.2.2.3 PEN-PV 試験総括報告書 表 14.3.2.2）。

2.7.4.2.1.5.2 新生物

PV は慢性の骨髄増殖性腫瘍の比較的よくみられる型であり、長期的には骨髄線維症や二次性急性白血病を発症する傾向にある。

本項では、各試験で MedDRA SOC「良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）」に分類された TEAE の発現率を要約する。

A19-201 試験（国内第 II 相）5.3.5.2.1

SOC「良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）」に分類された TEAE は 1 例（3.4%）に中等度の皮膚乳頭腫 1 件が発現した。当該事象は「治験薬との関連なし」と評価された。

PEGINVERA 試験（海外第 I／II 相）5.3.5.2.2

SOC「良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）」に分類された TEAE は 10 例（19.6%）に 16 件発現した（表 2.7.4-64）。いずれの事象も「治験薬との関連なし」と評価された。

表 2.7.4-64 良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）（PEGINVERA 試験）

器官別大分類 基本語	発現件数	N = 51 発現例数 (%)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	16	10 (19.6%)
基底細胞癌	4	2 (3.9%)
大腸腺腫	2	2 (3.9%)
5q−症候群	1	1 (2.0%)
神経膠芽細胞腫	1	1 (2.0%)
肝臓血管腫	1	1 (2.0%)
脂肪腫	1	1 (2.0%)
骨髄線維症	1	1 (2.0%)
前立腺新生物	1	1 (2.0%)
前立腺癌	1	1 (2.0%)
扁平上皮癌	1	1 (2.0%)
皮膚有棘細胞癌	1	1 (2.0%)
甲状腺新生物	1	1 (2.0%)

MedDRA version 18.1
Source：5.3.5.2.2 PEGINVERA 試験総括報告書表 14.3.3.6

PROUD-PV 試験（海外第 III 相）5.3.5.1.1

SOC「良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）」に分類された TEAE は P1101 群で 5 例（3.9%）に 5 件、HU 群で 4 例（3.1%）に 6 件発現した（表 2.7.4-65）。

HU 群 2 例（1.6%）に発現した基底細胞癌 2 件は「治験薬との関連あり」と評価されたが、残りの TEAE はいずれも「治験薬との関連なし」と評価された。

表 2.7.4-65 良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）（PROUD-PV 試験）

器官別大分類 基本語	P1101 群 N = 127		HU 群 N = 127		全体 N = 254	
	発現件数	発現例数 (%)	発現件数	発現例数 (%)	発現件数	発現例数 (%)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	5	5 (3.9%)	6	4 (3.1%)	11	9 (3.5%)
基底細胞癌	0	0	2	2 (1.6%)	2	2 (0.8%)
副腎腺腫	0	0	1	1 (0.8%)	1	1 (0.4%)
血管脂肪腫	0	0	1	1 (0.8%)	1	1 (0.4%)
甲状腺の良性新生物	1	1 (0.8%)	0	0	1	1 (0.4%)
眼瞼乳頭腫	1	1 (0.8%)	0	0	1	1 (0.4%)
線維性組織球腫	0	0	2	1 (0.8%)	2	1 (0.4%)
神経膠芽細胞腫	1	1 (0.8%)	0	0	1	1 (0.4%)
原発性骨髄線維症	1	1 (0.8%)	0	0	1	1 (0.4%)
精母細胞性セミノーマ	1	1 (0.8%)	0	0	1	1 (0.4%)

MedDRA version 18.1
Source：5.3.5.1.1 PROUD-PV試験総括報告書 表 14.3.1.1.2

CONTINUATION-PV 試験（海外第 IIIb 相）

SOC「良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）」に分類された TEAE は P1101 群 5 例（5.3%）に 7 件、BAT 群 8 例（10.5%）に 10 件発現した（表 2.7.4-66）。

BAT 群に発現した急性白血病、悪性黒色腫（各 1 例［1.3%］1 件）は「治験薬との関連あり」と評価されたが、残りの TEAE はいずれも「治験薬との関連なし」と評価された。

表 2.7.4-66 良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）（CONTINUATION-PV 試験）

器官別大分類 基本語	P1101 群 N = 95		BAT 群 N = 76	
	発現件数	発現例数 (%)	発現件数	発現例数 (%)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	7	5 (5.3%)	10	8 (10.5%)
急性白血病	0	0	2	2 (2.6%)
副腎腺腫	1	1 (1.1%)	1	1 (1.3%)
副腎新生物	1	1 (1.1%)	0	0
血管脂肪腫	0	0	1	1 (1.3%)
血管筋脂肪腫	0	0	1	1 (1.3%)
胆管癌	2	1 (1.1%)	0	0
眼瞼乳頭腫	1	1 (1.1%)	0	0
大腸腺腫	1	1 (1.1%)	0	0
線維性組織球腫	0	0	2	1 (1.3%)
悪性黒色腫	0	0	1	1 (1.3%)
骨髄線維症	0	0	1	1 (1.3%)
虫垂新生物	0	0	1	1 (1.3%)
前立腺腺腫	1	1 (1.1%)	0	0

MedDRA version 18.1
Source：5.3.5.1.2-2 CONTINUATION-PV試験総括報告書［36ヵ月時］ 表 14.3.1.2.3.1

PEN-PV 試験（海外第 III 相）5.3.5.2.3

SOC「良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）」に分類された TEAE は認められなかった。

2.7.4.2.2 個別有害事象の文章による説明

個々の症例の叙述は、各症例が組み入れられた試験の総括報告書内に記載されており、死亡、その他の SAE、他の重要な有害事象の叙述が記載されている箇所を表 2.7.4-67 に示す。

表 2.7.4-67 死亡、その他の重篤な有害事象、他の重要な有害事象の叙述：総括報告書記載箇所

	死亡	その他の重篤な有害事象（SAE）	他の重要な有害事象
A19-201 試験（国内第 II 相）	NA	14.3.3 章	14.3.3 章
PEGINVERA 試験（海外第 I／II 相）	付録 16.5	付録 16.5	付録 16.5
PROUD-PV 試験（海外第 III 相）	14.3.3 章	14.3.3 章	NA
CONTINUATION-PV 試験（海外第 IIIb 相）	12.3.1.1 章 付録 16.5	付録 16.5	付録 16.5
PEN-PV 試験（海外第 III 相）	NA	12.3.1.2 章	12.3.1.3 章

NA：該当なし

2.7.4.3 臨床検査値の評価

2.7.4.3.1 血液学的検査

A19-201 試験（国内第Ⅱ相）5.3.5.2.1

治験薬投与開始後に 10 例以上のデータがある評価時での血液学的パラメータの測定値（中央値）、ベースラインからの変化量（中央値）を表 2.7.4-68 に示す。P1101 を皮下投与することにより、分画（リンパ球）がベースラインから増加し、HCT、PLT、WBC、分画（好中球）が減少した。

治験薬投与前後の血液学的検査パラメータの推移を表 2.7.4-69 に示す。

表 2.7.4-68 各評価時の測定値（中央値）、ベースラインからの変化量（中央値）の範囲：血液学的検査（A19-201 試験）

検査項目		N = 29 ベースライン時 （中央値）	測定値* （中央値）	ベースラインからの変化量 （中央値）
HGB (g/dL)		13.8	12.8～13.4	−0.8～−0.2
HCT (%)		44.9	40.8～45.0	−3.3～−0.5
PLT (10^9/L)		640	222～585	−399～−44
WBC (10^9/L)		15.50	4.50～12.30	−12.20～−4.06
RBC (10^{12}/L)		6.00	4.85～5.88	−1.00～−0.06
MCV(fL)		79.0	74.8～84.1	−0.5～3.0
白血球分画	好中球 (%)	81.5	71.5～77.0	−7.5～−4.6
	リンパ球 (%)	12.5	14.5～20.8	4.0～7.0
	単球 (%)	3.0	4.0～5.0	1.3～2.0
	好酸球 (%)	3.0	1.6～2.2	−1.0～−0.5
	好塩基球 (%)	1.0	0.0～0.5	−0.6～−0.3
	網状赤血球 (%)	1.8	1.1～1.4	−0.7～−0.5

*：治験薬投与開始後に 10 例以上のデータがある評価時（中止時を除く）
・ HCT、PLT、WBC は各医療機関で測定したデータ（中央検査データではない）
Source： 5.3.5.2-1 A19-201 試験総括報告書 表 14.3.2.1.1

表 2.7.4-69 血液学的検査パラメータの推移（A19-201 試験）

検査項目	評価時	n	平均値 (SD)	中央値	最小 / 最大
HGB (g/L)	ベースライン時 (Day 0)	29	13.73 (±1.331)	13.80	11.6 / 16.8
	投与終了時 (52 週時)	27	12.73 (±1.089)	13.00	10.5 / 14.8
	ベースラインからの変化量	27	−1.05 (±1.758)	−0.60	−4.6 / 2.7
HCT (%)	ベースライン時 (Day 0)	29	45.12 (±4.321)	44.90	35.4 / 54.2
	投与終了時 (52 週時)	27	40.26 (±3.915)	41.60	32.0 / 48.4
	ベースラインからの変化量	27	−5.02 (±5.845)	−3.20	−16.9 / 8.4
PLT (10^9/L)	ベースライン時 (Day 0)	29	709.8 (±352.13)	640.0	237 / 1602
	投与終了時 (52 週時)	27	230.8 (±88.78)	222.0	104 / 437
	ベースラインからの変化量	27	−479.1 (±350.53)	−399.0	−1431 / 44
WBC (10^9/L)	ベースライン時 (Day 0)	29	17.494 (±9.0273)	15.500	4.50 / 33.30
	投与終了時 (52 週時)	27	5.470 (±2.4064)	4.500	2.80 / 12.00
	ベースラインからの変化量	27	−12.105 (±8.5710)	−11.300	−30.50 / −0.50

表 2.7.4-69 血液学的検査パラメータの推移（A19-201 試験）（続き）

検査項目	評価時	n	平均値 (SD)	中央値	最小 / 最大
RBC (10^{12}/L)	ベースライン時 (Day 0)	29	5.852 (±1.2159)	6.000	3.38 / 8.27
	投与終了時 (52 週時)	27	5.000 (±0.9083)	5.080	3.59 / 7.17
	ベースラインからの変化量	27	−0.883 (±1.3156)	−0.940	−2.94 / 1.78
MCV (fL)	ベースライン時 (Day 0)	29	80.07 (±14.274)	79.00	61.0 / 107.9
	投与終了時 (52 週時)	27	81.87 (±8.619)	84.10	63.1 / 95.3
	ベースラインからの変化量	27	1.87 (±12.398)	2.20	−22.1 / 23.6
好中球 (分画：%)	ベースライン時 (Day 0)	29	79.50 (±8.468)	81.50	63.0 / 92.5
	投与終了時 (52 週時)	27	71.48 (±11.516)	72.70	47.7 / 89.5
	ベースラインからの変化量	27	−8.43 (±9.126)	−7.50	−27.0 / 11.0
リンパ球 (分画：%)	ベースライン時 (Day 0)	29	13.32 (±7.435)	12.50	3.0 / 28.0
	投与終了時 (52 週時)	27	20.71 (±10.976)	20.20	5.0 / 43.5
	ベースラインからの変化量	27	7.81 (±9.732)	6.50	−6.5 / 29.1
単球 (分画：%)	ベースライン時 (Day 0)	29	2.80 (±1.210)	3.00	0.5 / 5.2
	投与終了時 (52 週時)	27	5.02 (±2.100)	4.90	1.5 / 11.0
	ベースラインからの変化量	27	2.09 (±2.099)	1.70	−2.5 / 8.0
好酸球 (分画：%)	ベースライン時 (Day 0)	29	2.95 (±1.709)	3.00	0.5 / 6.5
	投与終了時 (52 週時)	27	2.22 (±1.488)	2.20	0.0 / 5.0
	ベースラインからの変化量	27	−0.69 (1.947)	−1.00	−5.5 / 2.5
好塩基球 (分画：%)	ベースライン時 (Day 0)	29	1.30 (±1.038)	1.00	0.0 / 3.5
	投与終了時 (52 週時)	27	0.43 (±0.504)	0.30	0.0 / 2.0
	ベースラインからの変化量	27	−0.82 (±1.205)	−0.60	−3.5 / 2.0
網状赤血球 (分画：%)	ベースライン時 (Day 0)	29	6.076 (±10.4993)	1.800	1.00 / 38.00
	投与終了時 (52 週時)	27	2.777 (±3.8382)	1.100	0.50 / 13.00
	ベースラインからの変化量	27	−3.610 (±7.3673)	−0.700	−29.00 / 0.40

・ HCT、PLT、WBC は各医療機関で測定したデータ（中央検査データではない）
Source： 5.3.5.2-1 A19-201 試験総括報告書 表 14.3.2.1.1

全般的に、HCT、PLT、WBC、RBC、MCV では、臨床的に意義のある異常値の割合が投与初期に高く、PV に関連する徴候と考えられた（表 2.7.4-70）。

表 2.7.4-70 臨床的に意義のある異常値を呈した症例の割合（全評価時の最大値）：血液学的検査（A19-201 試験）

検査項目		N = 29	
HGB		11.1%	(3/27：28、50、52 週時)
HCT		24.1%	(7/29：4 週時)
PLT		51.7%	(15/29：4 週時)
WBC		41.4%	(12/29：2 週時)
RBC		51.7%	(15/29：4 週時)
MCV		24.1%	(7/29：12 週時)
白血球分画	リンパ球	7.4%	(2/27：24 週時)
	好中球	3.7%	(1/27：24、36、52 週時)
	好塩基球	3.4%	(1/29：12 週時)
	網状赤血球	3.7%	(1/27：24 週時)

・ 割合の最大値は、治験薬投与開始後に 10 例以上のデータがある評価時（中止時を除く）から選定した。
・ HCT、PLT、WBC は各医療機関で測定したデータ（中央検査データではない）
・ 分画（単球、好酸球）は臨床的に意義のある異常値は認められなかったため、本表に含めていない。
Source： 5.3.5.2-1 A19-201 試験総括報告書 表 14.3.2.2.1

PEGINVERA 試験（海外第 I／II 相）5.3.5.2.2

治験薬投与開始後に 10 例以上のデータがある評価時での血液学的パラメータの測定値（中央値）、ベースラインからの変化量（中央値）を表 2.7.4-71 に示す。P1101 を皮下投与することにより、PLT、WBC、分画（好中球、好塩基球、網状赤血球）はベースラインから減少し、分画（リンパ球、単球）は増加した。

治験薬投与前後の血液学的検査パラメータの推移を表 2.7.4-72 に示す。

表 2.7.4-71 各評価時の測定値（中央値）、ベースラインからの変化量（中央値）の範囲：血液学的検査（PEGINVERA 試験）

検査項目		N = 51 ベースライン時（中央値）	測定値*（中央値）	ベースラインからの変化量（中央値）
HGB (g/L)		134	126～146	−3～13
HCT (%)		43.0	40.3～45.7	−3.1～2.1
PLT (10^9/L)		415	167～399	−340～17
WBC (10^9/L)		11.07	3.845～9.60	−7.35～0.27
RBC (10^{12}/L)		5.57	4.62～5.90	−1.505～0.32
白血球分画	好中球 (%)	73.0	57.1～70.0	−15.6～1.0
	リンパ球 (%)	16.1	17.0～28.4	−0.7～9.0
	単球 (%)	5.0	5.0～10.2	0.3～5.05
	好酸球 (%)	2.0	1.45～3.5	−0.7～0.95
	好塩基球 (%)	1.0	0.0～1.0	−1.0～−0.1
	網状赤血球 (%)	1.275	0.77～1.26	−0.49～−0.10

*：投与開始後に 10 例以上のデータがある評価時（中止時を除く）
Source：5.3.5.2.2 PEGINVERA 試験総括報告書 表 14.3.7.1～14.3.7.5, 14.3.7.6.2, 14.3.7.7.2, 14.3.7.8.2, 14.3.7.9.2, 14.3.7.10.2, 14.3.7.11.2

表 2.7.4-72 血液学的検査パラメータの推移（PEGINVERA 試験）

検査項目	評価時	n	平均値 (SD)	中央値	最小 / 最大
HGB (g/L)	ベースライン時 (Day 0)	49	133.45 (±11.615)	134.00	107.0 / 162.0
	投与終了時 (最終評価時)	25	141.32 (±16.025)	138.00	104.0 / 171.0
	ベースラインからの変化量	25	7.48 (±18.233)	8.00	−23.0 / 52.0
HCT (%)	ベースライン時 (Day 0)	49	43.07 (±2.972)	43.00	36.4 / 50.8
	投与終了時 (最終評価時)	25	43.15 (±4.595)	44.10	31.5 / 50.0
	ベースラインからの変化量	25	−0.30 (±4.943)	0.00	−11.2 / 9.0
PLT (10^9/L)	ベースライン時 (Day 0)	49	467.7 (±210.13)	415.0	141 / 1019
	投与終了時 (最終評価時)	25	250.3 (±126.90)	221.0	65 / 670
	ベースラインからの変化量	25	−228.5 (±202.79)	−242.0	−616 / 93
WBC (10^9/L)	ベースライン時 (Day 0)	49	11.853 (±4.7178)	11.070	3.90 / 29.90
	投与終了時 (最終評価時)	25	6.205 (±3.1412)	5.400	3.00 / 15.32
	ベースラインからの変化量	25	−6.077 (±6.4589)	−4.700	−24.10 / 5.49
RBC (10^{12}/L)	ベースライン時 (Day 0)	49	5.558 (±1.0493)	5.570	3.32 / 7.80
	投与終了時 (最終評価時)	25	5.186 (±0.8393)	5.000	3.40 / 6.70
	ベースラインからの変化量	25	−0.406 (±1.2243)	−0.400	−2.90 / 2.20
好中球 (分画：%)	ベースライン時 (Day 0)	49	72.688 (±8.5056)	73.000	46.10 / 87.00
	投与終了時 (最終評価時)	25	61.228 (±10.2268)	62.400	40.40 / 82.00
	ベースラインからの変化量	25	−12.340 (±10.1409)	−14.000	−31.70 / 17.00
リンパ球 (分画：%)	ベースライン時 (Day 0)	49	17.000 (±7.1778)	16.100	5.50 / 42.70
	投与終了時 (最終評価時)	25	25.700 (±10.1138)	26.600	8.00 / 46.20
	ベースラインからの変化量	25	9.092 (±9.1246)	8.000	−12.00 / 28.60

表 2.7.4-72 血液学的検査パラメータの推移（PEGINVERA 試験）（続き）

検査項目	評価時	n	平均値 (SD)	中央値	最小 / 最大
単球 (分画：%)	ベースライン時 (Day 0)	49	5.524 (±2.1527)	5.000	3.00 / 15.00
	投与終了時 (最終評価時)	25	8.800 (±2.3207)	9.800	3.00 / 13.20
	ベースラインからの変化量	25	3.584 (±2.8105)	4.000	−3.00 / 8.90
好酸球 (分画：%)	ベースライン時 (Day 0)	49	2.814 (±2.6920)	2.000	0.00 / 16.00
	投与終了時 (最終評価時)	25	2.708 (±1.5332)	2.700	0.00 / 5.90
	ベースラインからの変化量	25	−0.144 (±3.2554)	0.200	−13.90 / 4.20
好塩基球 (分画：%)	ベースライン時 (Day 0)	49	1.204 (±0.9695)	1.000	0.00 / 4.00
	投与終了時 (最終評価時)	25	0.576 (±0.4594)	0.500	0.00 / 2.00
	ベースラインからの変化量	25	−0.604 (±0.9766)	−0.200	−2.40 / 1.00
網状赤血球 (分画：%)	ベースライン時 (Day 0)	42	1.330 (±0.4779)	1.275	0.30 / 2.54
	投与終了時 (最終評価時)	25	1.247 (±0.2180)	1.210	0.86 / 1.67
	ベースラインからの変化量	24	−0.252 (±0.4933)	−0.190	−1.50 / 0.41

Source：5.3.5.2.2 PEGINVERA 試験総括報告書 表 14.3.7.1～14.3.7.5, 14.3.7.6.2, 14.3.7.7.2, 14.3.7.8.2, 14.3.7.9.2, 14.3.7.10.2, 14.3.7.11.2

PROUD-PV 試験（海外第 III 相）5.3.5.1.1

治験薬投与開始後に 10 例以上のデータがある評価時での測定値（中央値）、ベースラインからの変化量（中央値）は、多くの血液学的検査パラメータが両群で同程度であった（表 2.7.4-73）。

両群で差異がみられたのは、P1101 群に比べて HU 群での MCV の測定値、ベースラインからの変化量ともに上限が高かった。

表 2.7.4-73 各評価時の測定値（中央値）、ベースラインからの変化量（中央値）の範囲：血液学的検査（PROUD-PV 試験）

検査項目		P1101 群 (N＝127) ベースライン時（中央値）	P1101 群 (N＝127) 測定値*（中央値）	P1101 群 (N＝127) ベースラインからの変化量（中央値）	HU 群 (N＝127) ベースライン時（中央値）	HU 群 (N＝127) 測定値*（中央値）	HU 群 (N＝127) ベースラインからの変化量（中央値）
HGB (g/L)		139	134～141	−6～2	139	133～141	−5～2
HCT (%)		43.0	39.5～43.9	−2.2～1.1	43.05	40.0～44.0	−3.6～0.7
PLT (10^9/L)		480	206.5～423.5	−269～−39	472	216～368	−250～−72.5
WBC (10^9/L)		10.81	5.21～8.30	−5.07～−2.00	11.555	5.50～9.745	−5.47～−1.10
RBC (10^{12}/L)		5.42	4.63～5.80	−0.30～0.29	5.44	3.76～5.58	−1.63～0.12
MCV (fL)		81.45	75.6～86.8	−2.9～2.0	80.9	79.2～106.0	0.8～25.1
白血球分画	好中球 (%)	73	64～69	−8～−4.5	72	63.5～69	−8～−4
	リンパ球 (%)	17	16～23	1～6	17	22～26	4～8.5
	単球 (%)	5	7～9	2～3	5	6～7	0～1
	好酸球 (%)	2	2～2	0～1	2.5	1～2	−1～−1
	好塩基球 (%)	1	0～1	0～0	1	0～1	0～0
	網状赤血球 (%)	1	1～1	0～0	1	1～1	0～0

*：投与開始後に 10 例以上のデータがある評価時（中止時を除く）

Source：5.3.5.1.1 PROUD-PV 試験総括報告書 表 14.3.5.1, 14.3.5.2, 14.3.5.4, 14.3.5.6, 14.3.5.7, 14.3.5.9, 14.3.5.11, 14.3.5.13, 14.3.5.15, 14.3.5.17, 14.3.5.19, 14.3.5.21

治験薬投与前後の血液学的検査パラメータの推移を表 2.7.4-74 に示す。

表 2.7.4-74 血液学的検査パラメータの推移（PROUD-PV 試験）

検査項目	投与群	評価時	n	平均値 (SD)	中央値	最小 / 最大
HGB (g/L)	P1101 群	ベースライン時 (Day 0)	117	139.3 (±12.57)	139.0	103 / 166
		投与終了時 (52 週時)	106	135.6 (±11.61)	136.0	96 / 171
		ベースラインからの変化量	106	−0.9 (±15.39)	−1.0	−35 / 38
	HU 群	ベースライン時 (Day 0)	118	138.6 (±11.67)	139.0	102 / 172
		投与終了時 (52 週時)	111	137.0 (±13.36)	137.0	93 / 167
		ベースラインからの変化量	111	−2.1 (±14.72)	0.0	−39 / 29
HCT (%)	P1101 群	ベースライン時 (Day 0)	117	43.01 (±3.432)	43.00	34.5 / 52.2
		投与終了時 (52 週時)	106	41.52 (±3.570)	42.00	30.8 / 50.0
		ベースラインからの変化量	106	−0.72 (±4.527)	−0.30	−10.4 / 11.1
	HU 群	ベースライン時 (Day 0)	118	43.18 (±3.312)	43.05	34.5 / 54.1
		投与終了時 (52 週時)	111	40.19 (±4.325)	40.90	23.0 / 49.0
		ベースラインからの変化量	111	−2.99 (±5.105)	−2.50	−21.0 / 7.0
PLT (10^9/L)	P1101 群	ベースライン時 (Day 0)	117	527.4 (±274.92)	480.0	69 / 1353
		投与終了時 (52 週時)	106	230.1 (±110.06)	215.5	73 / 665
		ベースラインからの変化量	106	−299.1 (±256.06)	−265.0	−1065 / 282
	HU 群	ベースライン時 (Day 0)	118	530.1 (±249.07)	472.0	117 / 1389
		投与終了時 (52 週時)	111	265.5 (±119.78)	240.0	69 / 988
		ベースラインからの変化量	111	−260.4 (±257.32)	−233.0	−1258 / 239
RBC (10^{12}/L)	P1101 群	ベースライン時 (Day 0)	117	5.485 (±0.8017)	5.420	3.12 / 7.68
		投与終了時 (52 週時)	106	5.189 (±0.7549)	5.145	3.74 / 7.21
		ベースラインからの変化量	106	−0.191 (±0.8790)	−0.225	−2.41 / 2.17
	HU 群	ベースライン時 (Day 0)	118	5.419 (±0.9468)	5.440	3.62 / 7.69
		投与終了時 (52 週時)	111	3.877 (±0.7604)	3.810	1.74 / 6.00
		ベースラインからの変化量	111	−1.486 (±1.0215)	−1.520	−4.70 / 1.14
WBC (10^9/L)	P1101 群	ベースライン時 (Day 0)	117	11.610 (±4.8678)	10.810	2.70 / 25.80
		投与終了時 (52 週時)	106	6.053 (±2.9490)	5.210	2.69 / 19.80
		ベースラインからの変化量	106	−5.384 (±4.6696)	−5.035	−21.62 / 6.00
	HU 群	ベースライン時 (Day 0)	118	12.227 (±5.0461)	11.555	4.50 / 27.70
		投与終了時 (52 週時)	111	6.131 (±2.3396)	5.700	1.46 / 18.48
		ベースラインからの変化量	111	−6.035 (±5.3386)	−4.830	−20.88 / 6.08
MCV (fL)	P1101 群	ベースライン時 (Day 0)	116	79.51 (±13.133)	81.45	0.9 / 122.7
		投与終了時 (52 週時)	106	80.94 (±8.107)	83.00	58.0 / 102.3
		ベースラインからの変化量	97	1.33 (±12.846)	2.00	−42.4 / 72.3
	HU 群	ベースライン時 (Day 0)	116	81.69 (±12.787)	80.90	58.5 / 112.8
		投与終了時 (52 週時)	111	105.76 (±12.730)	105.70	69.3 / 134.0
		ベースラインからの変化量	107	23.27 (±13.763)	25.10	−13.9 / 49.0
好中球 (分画：%)	P1101 群	ベースライン時 (Day 0)	114	72.54 (±9.263)	73.00	45.0 / 90.0
		投与終了時 (52 週時)	106	66.47 (±10.123)	66.00	43.0 / 90.0
		ベースラインからの変化量	95	−6.18 (±9.741)	−8.00	−36.0 / 23.0
	HU 群	ベースライン時 (Day 0)	118	72.00 (±9.641)	72.00	40.0 / 91.0
		投与終了時 (52 週時)	111	64.65 (±10.430)	65.00	38.0 / 88.0
		ベースラインからの変化量	108	−7.59 (±10.266)	−7.50	−36.0 / 21.0
リンパ球 (分画：%)	P1101 群	ベースライン時 (Day 0)	115	18.33 (±8.517)	17.00	2.0 / 47.0
		投与終了時 (52 週時)	106	22.02 (±8.541)	22.00	3.0 / 46.0
		ベースラインからの変化量	96	3.08 (±8.477)	3.50	−23.0 / 34.0
	HU 群	ベースライン時 (Day 0)	118	18.03 (±8.516)	17.00	1.0 / 53.0
		投与終了時 (52 週時)	111	26.25 (±9.591)	25.00	6.0 / 53.0
		ベースラインからの変化量	108	8.15 (±9.632)	7.00	−14.0 / 35.0
単球 (分画：%)	P1101 群	ベースライン時 (Day 0)	114	5.31 (±3.224)	5.00	0.0 / 29.0
		投与終了時 (52 週時)	106	8.66 (±3.080)	9.00	4.0 / 19.0
		ベースラインからの変化量	95	3.32 (±4.190)	3.00	−24.0 / 12.0
	HU 群	ベースライン時 (Day 0)	118	5.66 (±2.933)	5.00	0.0 / 16.0
		投与終了時 (52 週時)	111	6.63 (±2.972)	6.00	2.0 / 20.0
		ベースラインからの変化量	108	1.01 (±3.152)	1.00	−10.0 / 18.0

表 2.7.4-74 血液学的検査パラメータの推移（PROUD-PV 試験）（続き）

検査項目	投与群	評価時	n	平均値 (SD)	中央値	最小 / 最大
好酸球 (分画：%)	P1101 群	ベースライン時 (Day 0)	115	2.443 (±1.8170)	2.000	0.00 / 10.00
		投与終了時 (52 週時)	106	2.142 (±1.8895)	2.000	0.00 / 9.00
		ベースラインからの変化量	96	−0.302 (±1.7236)	0.000	−4.00 / 4.00
	HU 群	ベースライン時 (Day 0)	118	2.958 (±2.2509)	2.500	0.00 / 12.00
		投与終了時 (52 週時)	111	1.514 (±1.1898)	1.000	0.00 / 6.00
		ベースラインからの変化量	108	−1.417 (±2.2636)	−1.000	−9.00 / 4.00
好塩基球 (分画：%)	P1101 群	ベースライン時 (Day 0)	114	1.03 (±1.068)	1.00	0.0 / 5.0
		投与終了時 (52 週時)	106	0.47 (±0.771)	0.00	0.0 / 5.0
		ベースラインからの変化量	95	−0.47 (±1.100)	0.00	−4.0 / 5.0
	HU 群	ベースライン時 (Day 0)	118	0.99 (±0.956)	1.00	0.0 / 5.0
		投与終了時 (52 週時)	111	0.71 (±0.957)	0.00	0.0 / 6.0
		ベースラインからの変化量	108	−0.17 (±0.891)	0.00	−2.0 / 3.0
網状赤血球 (分画：%)	P1101 群	ベースライン時 (Day 0)	102	1.49 (±0.767)	1.00	0.0 / 5.0
		投与終了時 (52 週時)	98	1.19 (±0.550)	1.00	0.0 / 3.0
		ベースラインからの変化量	83	−0.31 (±0.949)	0.00	−4.0 / 2.0
	HU 群	ベースライン時 (Day 0)	99	1.35 (±0.787)	1.00	0.0 / 5.0
		投与終了時 (52 週時)	102	1.55 (±0.791)	1.00	0.0 / 4.0
		ベースラインからの変化量	88	0.26 (±0.766)	0.00	−1.0 / 3.0

Source：5.3.5.1.1 PROUD-PV試験総括報告書表 14.3.5.1, 14.3.5.2, 14.3.5.4, 14.3.5.6, 14.3.5.7, 14.3.5.9, 14.3.5.11, 14.3.5.13, 14.3.5.15, 14.3.5.17, 14.3.5.19, 14.3.5.21

臨床的に意義のある血液学的検査パラメータの異常値を呈した症例の割合（全評価時の最大値：各医療機関での評価）は、全般的に HU 群に比べて P1101 群で低い傾向を示した（表 2.7.4-75）。投与期間中に認められたグレード 3 以上の異常は、貧血が HU 群 3 件、血小板数減少（グレード 4）が P1101 群 1 件、白血球数減少が P1101 群 2 件、HU 群 7 件、リンパ球数減少が P1101 群 2 件認められた。

表 2.7.4-75 臨床的に意義のある異常値を呈した症例の割合（全評価時の最大値）：血液学的検査（PROUD-PV 試験）

検査項目		P1101 群 (N = 127)	HU 群 (N = 127)
HGB		5.3% (1/19：追跡時)	17.4% (20/115：20 週時)
HCT		5.3% (1/19：追跡時)	10.4% (12/115：20 週時)
PLT		9.4% (10/106：48 週時)	14.2% (17/120：12 週時)
WBC		7.2% (8/111：40 週時)	9.6% (11/115：20 週時)
RBC		7.3% (9/124：10 週時)	13.0% (15/115：20 週時)
MCV		1.6% (2/125：6 週時)	0.9% (1/111：52 週時)
白血球分画	好中球	0.9% (1/110：40 週時)	1.7% (2/120：12 週時)
	リンパ球	0.8% (1/124：12 週時)	—

—：該当例なし
・ 割合の最大値は、治験薬投与開始後に 10 例以上のデータがある評価時（中止時を除く）から選定した。
・ いくつかの分画（単球、好酸球、好塩基球、網状赤血球）は臨床的に意義のある異常値は認められなかったため、本表に含めていない。

Source：5.3.5.1.1 PROUD-PV試験総括報告書表 14.3.5.1, 14.3.5.2, 14.3.5.4, 14.3.5.6, 14.3.5.7, 14.3.5.9, 14.3.5.11, 14.3.5.13, 14.3.5.15, 14.3.5.17, 14.3.5.19, 14.3.5.21

CONTINUATION-PV 試験（海外第 IIIb 相）

治験薬投与開始後に 10 例以上のデータがある評価時での測定値（中央値）、ベースラインからの変化量（中央値）は、多くの血液学的検査パラメータが両群で同程度であった（表 2.7.4-76）。

両群で差異がみられたのは、P1101 群に比べて BAT 群での MCV の測定値、ベースラインからの変化量が高かった。

表 2.7.4-76 各評価時の測定値（中央値）、ベースラインからの変化量（中央値）の範囲：血液学的検査（CONTINUATION-PV 試験）

検査項目	P1101 群 (N＝95)			BAT群 (N＝76)		
	ベースライン時（中央値）	測定値*（中央値）	ベースラインからの変化量（中央値）	ベースライン時（中央値）	測定値*（中央値）	ベースラインからの変化量（中央値）
HGB (g/L)	139	127～142	−7～7	139	130～153	−7～18
HCT (%)	42.5	37.7～44.0	−4.75～1.3	43.0	38.6～44.05	−5.2～2.3
PLT (10^9/L)	478	150～433	−585.5～−39	469	214～368	−275.5～−82
WBC (10^9/L)	10.81	4.475～8.60	−7.895～−2.05	11.80	5.20～9.745	−5.97～−1.09
RBC (10^{12}/L)	5.40	4.38～5.86	−0.85～0.33	5.40	3.655～5.58	−1.59～0.135
MCV (fL)	80.9	74.8～86.2	−2.9～6.35	81.2	79.2～107.15	0.6～25.95
白血球分画 好中球 (%)	73.99	62.47～68.0	−11.77～−6.0	72.0	61.5～73.0	−10.0～0.0
白血球分画 リンパ球 (%)	17.74	21.72～25.74	4.0～8.0	17.52	18.12～28.27	2.0～10.3
白血球分画 好酸球 (%)	2.363	1.336～2.00	−0.575～0.00	2.407	1.048～2.00	−1.35～0.337
白血球分画 好塩基球 (%)	0.83	0.0～0.3	−0.6～−0.1	0.94	0.0～0.99	−0.22～0.0
白血球分画 網状赤血球 (%)	1.61	0.87～1.1	−0.7～−0.22	1.4	0.8～1.71	−0.62～0.2

*：投与開始後に 10 例以上のデータがある評価時（中止時を除く）

Source：5.3.5.1.2-2 CONTINUATION-PV 試験総括報告書［36 ヵ月時］ 表 14.3.2.2.4.1～14.3.2.2.4.6, 14.3.2.2.4.8, 14.3.2.2.4.10, 14.3.2.2.4.13, 14.3.2.2.4.15, 14.3.2.2.4.17

治験薬投与前後の血液学的検査パラメータの推移を表 2.7.4-77 に示す。

表 2.7.4-77 血液学的検査パラメータの推移（CONTINUATION-PV 試験）

検査項目	投与群	評価時	n	平均値 (SD)	中央値	最小 / 最大
HGB (g/L)	P1101 群	ベースライン時 (Day 0)	87	137.7 (±11.70)	139.0	103 / 163
		36 ヵ月時	83	134.0 (±14.49)	136.0	83 / 163
		ベースラインからの変化量	83	−3.3 (±18.78)	−4.0	−58 / 48
	BAT 群	ベースライン時 (Day 0)	73	138.2 (±10.93)	139.0	102 / 160
		36 ヵ月時	68	141.9 (±13.98)	142.5	107 / 182
		ベースラインからの変化量	68	3.9 (±15.65)	5.5	−38 / 41
HCT (%)	P1101 群	ベースライン時 (Day 0)	87	42.86 (±3.116)	42.50	35.0 / 52.2
		36 ヵ月時	83	40.34 (±4.003)	40.00	30.5 / 50.0
		ベースラインからの変化量	83	−2.07 (±5.293)	−2.20	−17.1 / 13.2
	BAT 群	ベースライン時 (Day 0)	73	43.18 (±3.298)	43.00	35.3 / 54.1
		36 ヵ月時	68	42.39 (±4.144)	42.35	35.2 / 57.5
		ベースラインからの変化量	68	−0.57 (±5.378)	−0.50	−17.2 / 15.1
PLT (10^9/L)	P1101 群	ベースライン時 (Day 0)	87	532.1 (±278.75)	478.0	69 / 1293
		36 ヵ月時	83	208.9 (±100.25)	182.0	74 / 660
		ベースラインからの変化量	83	−290.9 (±237.73)	−262.0	−931 / 317
	BAT 群	ベースライン時 (Day 0)	73	528.8 (±252.97)	469.0	117 / 1389
		36 ヵ月時	68	309.2 (±136.32)	286.5	121 / 810
		ベースラインからの変化量	68	−193.3 (±273.46)	−168.0	−1146 / 518

表 2.7.4-77 血液学的検査パラメータの推移（CONTINUATION-PV 試験）（続き）

検査項目	投与群	評価時	n	平均値 (SD)	中央値	最小 / 最大
RBC (10^{12}/L)	P1101 群	ベースライン時 (Day 0)	87	5.503 (±0.7200)	5.400	4.35 / 7.68
		36 ヵ月時	83	4.765 (±0.5911)	4.710	3.72 / 6.63
		ベースラインからの変化量	83	−0.640 (±0.9360)	−0.660	−3.62 / 2.30
	BAT 群	ベースライン時 (Day 0)	73	5.372 (±0.9266)	5.400	3.62 / 7.69
		36 ヵ月時	68	4.187 (±0.7717)	4.105	2.83 / 8.18
		ベースラインからの変化量	68	−1.095 (±1.1209)	−1.140	−4.25 / 3.71
WBC (10^{9}/L)	P1101 群	ベースライン時 (Day 0)	87	11.715 (±4.7710)	10.810	2.96 / 25.80
		36 ヵ月時	83	5.266 (±2.4476)	4.790	2.40 / 21.80
		ベースラインからの変化量	83	−6.357 (±4.9987)	−6.100	−21.48 / 4.90
	BAT 群	ベースライン時 (Day 0)	73	12.233 (±4.7832)	11.800	4.50 / 23.55
		36 ヵ月時	68	7.123 (±3.2012)	6.445	3.15 / 19.06
		ベースラインからの変化量	68	−4.614 (±4.6880)	−4.540	−17.79 / 9.10
MCV (fL)	P1101 群	ベースライン時 (Day 0)	87	79.03 (±9.147)	80.90	57.0 / 98.7
		36 ヵ月時	83	84.29 (±8.941)	85.70	26.8 / 100.0
		ベースラインからの変化量	83	4.36 (±12.348)	4.20	−50.2 / 29.1
	BAT 群	ベースライン時 (Day 0)	72	82.04 (±11.344)	81.20	61.1 / 112.8
		36 ヵ月時	67	102.85 (±13.224)	105.70	57.0 / 132.2
		ベースラインからの変化量	67	20.03 (±14.181)	22.70	−30.0 / 41.1
好中球 (分画：%)	P1101 群	ベースライン時 (Day 0)	85	72.69 (±9.559)	73.99	45.1 / 90.5
		36 ヵ月時	83	63.76 (±9.351)	63.00	36.5 / 84.7
		ベースラインからの変化量	83	−8.28 (±11.957)	−8.25	−41.2 / 33.9
	BAT 群	ベースライン時 (Day 0)	73	72.02 (±8.192)	72.00	50.0 / 91.5
		36 ヵ月時	67	67.62 (±10.307)	68.42	35.0 / 89.1
		ベースラインからの変化量	67	−4.40 (±9.046)	−5.60	−30.3 / 19.1
リンパ球 (分画：%)	P1101 群	ベースライン時 (Day 0)	86	18.66 (±8.571)	17.74	3.0 / 46.6
		36 ヵ月時	83	24.85 (±7.995)	25.00	10.0 / 43.1
		ベースラインからの変化量	83	5.46 (±10.371)	6.37	−32.7 / 29.0
	BAT 群	ベースライン時 (Day 0)	73	17.91 (±7.403)	17.52	1.1 / 38.0
		36 ヵ月時	67	23.18 (±9.067)	23.00	8.0 / 49.4
		ベースラインからの変化量	67	4.90 (±7.495)	5.00	−14.8 / 25.0
好酸球 (分画：%)	P1101 群	ベースライン時 (Day 0)	86	2.488 (±1.7269)	2.363	0.00 / 8.50
		36 ヵ月時	83	2.847 (±3.4266)	2.000	0.00 / 26.57
		ベースラインからの変化量	83	0.351 (±3.4273)	0.000	−4.50 / 21.54
	BAT 群	ベースライン時 (Day 0)	73	2.977 (±2.5265)	2.407	0.00 / 12.00
		36 ヵ月時	67	1.482 (±1.1238)	1.326	0.00 / 5.37
		ベースラインからの変化量	67	−1.288 (±2.0767)	−1.068	−8.00 / 2.00
好塩基球 (分画：%)	P1101 群	ベースライン時 (Day 0)	85	1.01 (±1.061)	0.83	0.0 / 5.0
		36 ヵ月時	82	0.63 (±2.671)	0.07	0.0 / 24.0
		ベースラインからの変化量	82	−0.35 (±2.781)	−0.36	−5.0 / 22.6
	BAT 群	ベースライン時 (Day 0)	73	0.98 (±0.860)	0.94	0.0 / 3.1
		36 ヵ月時	67	0.70 (±0.713)	0.67	0.0 / 3.2
		ベースラインからの変化量	67	−0.21 (±0.822)	0.00	−2.5 / 2.3
網状赤血球 (分画：%)	P1101 群	ベースライン時 (Day 0)	57	1.54 (±0.704)	1.61	0.0 / 4.2
		36 ヵ月時	81	1.00 (±0.443)	0.90	0.1 / 2.8
		ベースラインからの変化量	56	−0.53 (±0.760)	−0.54	−3.3 / 0.8
	BAT 群	ベースライン時 (Day 0)	44	1.28 (±0.645)	1.40	0.0 / 2.4
		36 ヵ月時	66	1.33 (±0.721)	1.20	0.0 / 4.6
		ベースラインからの変化量	48	−0.01 (±0.762)	−0.10	−1.8 / 2.7

Source：5.3.5.1.2-2 CONTINUATION-PV 試験総括報告書［36 ヵ月時］ 表 14.3.2.2.4.1～14.3.2.2.4.6, 14.3.2.2.4.8, 14.3.2.2.4.10, 14.3.2.2.4.13, 14.3.2.2.4.15, 14.3.2.2.4.17

両群ともに、臨床的に意義のある白血球分画の異常はほとんど認められず（1 件以下／評価時）、HCT、RBC、MCV の異常も 1 評価時あたり 2 件以下であった。臨床的に意義のある異常値のほとんどは PLT、WBC、HGB で認められた（表 2.7.4-78）。

表 2.7.4-78 臨床的に意義のある異常値を呈した症例の割合（全評価時の最大値）：血液学的検査（CONTINUATION-PV 試験）

検査項目	P1101 群 (N = 95)	BAT 群 (N = 76)
HGB	12.0%（3/25［48 ヵ月時］）	12.0%（9/75［3 ヵ月時］）
HCT	8.0%（2/25［48 ヵ月時］）	8.7%（2/23［48 ヵ月時］）
PLT	12.5%（11/88［24 ヵ月時］）	14.7%（11/75［3 ヵ月時］）
WBC	12.0%（3/25［48 ヵ月時］）	17.4%（4/23［48 ヵ月時］）
RBC	8.0%（2/25［48 ヵ月時］）	8.7%（2/23［48 ヵ月時］）
MCV	4.0%（1/25［48 ヵ月時］）	2.9%（2/70［30 ヵ月時］）
白　好中球	1.2%（1/82［27 ヵ月時］）	7.7%（1/13［51 ヵ月時］）
血　リンパ球	1.1%（1/94［3 ヵ月時］）	1.6%（1/64［24 ヵ月時］）
球　好酸球	—	1.4%（1/72［27 ヵ月時］）
分　好塩基球	—	1.4%（1/72［27 ヵ月時］）
画　網状赤血球	—	9.1%（1/11［51 ヵ月時］）

—：該当例なし
・　割合の最大値は、治験薬投与開始後に 10 例以上のデータがある評価時（中止時を除く）から選定した。
・　単球は臨床的に意義のある異常値が認められなかったことから、本表に含めていない。
Source：5.3.5.1.2-2 CONTINUATION-PV 試験総括報告書［36 ヵ月時］表 14.3.2.2.4.1～14.3.2.2.4.6, 14.3.2.2.4.8, 14.3.2.2.4.10, 14.3.2.2.4.13, 14.3.2.2.4.15, 14.3.2.2.4.17

PEN-PV 試験（海外第 III 相）5.3.5.2.3

ベースライン後に 10 例以上のデータがある評価時での測定値（中央値）、ベースラインからの変化量（中央値）の範囲は狭く、試験期間中に血液学的検査パラメータの大きな変動は認められなかった（表 2.7.4-79）。

表 2.7.4-79 各評価時の測定値（中央値）、ベースラインからの変化量（中央値）の範囲：血液学的検査（PEN-PV 試験）

	N = 36		
検査項目	ベースライン時（中央値）	測定値*（中央値）	ベースラインからの変化量（中央値）
HGB (g/L)	134.5	132～136	−2～0
HCT (%)	41.1	40.6～43.9	−0.1～0.0
PLT (10^9/L)	187	176～219	−6～−3
WBC (10^9/L)	5.115	4.99～5.30	−0.005～0.22
RBC (10^{12}/L)	4.985	4.775～4.94	−0.08～0.00

*：ベースライン（0 週時）後に 10 例以上のデータがある評価時（中止時を除く）
・　HGB は 12 週時のデータがないため、ベースライン後から 8 週時までのデータで表示した。
・　他の検査項目（分画）は試験終了時（12 週時）のみ測定されたため、本表に含めていない。
Source：5.3.5.2.2.3 PEN-PV 試験総括報告書 表 14.3.6.1～14.3.6.5

治験薬投与前後の血液学的検査パラメータの推移を表 2.7.4-80 に示す。

表 2.7.4-80 血液学的検査パラメータの推移（PEN-PV 試験）

検査項目	評価時	n	平均値 (SD)	中央値	最小 / 最大
HGB (g/L)	ベースライン時 (0 週時)	36	134.0 (±13.72)	134.5	96 / 172
	8 週時	36	133.8 (±12.86)	136.0	97 / 162
	ベースラインからの変化量	36	−0.2 (±5.50)	0.0	−12 / 14
HCT (%)	ベースライン時 (0 週時)	36	40.81 (±4.061)	41.10	30.8 / 51.0
	試験終了時（12 週時）	36	39.74 (±4.128)	39.65	33.2 / 51.0
	ベースラインからの変化量	36	−1.07 (±3.002)	−0.25	−7.1 / 4.3

表 2.7.4-80 血液学的検査パラメータの推移（PEN-PV 試験）（続き）

検査項目	評価時	n	平均値 (SD)	中央値	最小 / 最大
PLT (10^9/L)	ベースライン時 (0 週時)	36	226.9 (±127.27)	187.0	113 / 694
	試験終了時（12 週時）	36	208.3 (±97.26)	187.0	103 / 625
	ベースラインからの変化量	36	−18.6 (±52.30)	−6.0	−221 / 67
RBC (10^{12}/L)	ベースライン時 (0 週時)	36	5.078 (±0.7730)	4.985	4.04 / 7.17
	試験終了時（12 週時）	36	4.920 (±0.7896)	4.810	3.62 / 7.33
	ベースラインからの変化量	36	−0.157 (±0.3845)	−0.045	−0.96 / 0.53
WBC (10^9/L)	ベースライン時 (0 週時)	36	5.899 (±3.1740)	5.115	3.00 / 16.90
	試験終了時（12 週時）	36	5.729 (±2.7361)	5.035	2.39 / 17.90
	ベースラインからの変化量	36	−0.171 (±2.1693)	0.035	−10.81 / 4.00

・ HGB は 12 週時のデータがないため、8 週時のデータを表示した。
・ 他の検査項目（分画）は試験終了時（12 週時）のみ測定されたため、本表に含めていない。
Source：5.3.5.2.2.3 PEN-PV 試験総括報告書 表 14.2.4.1～14.2.4.4, 14.3.6.1

臨床的に意義のある血液学的検査パラメータの異常は 6 例に認められ、異常値を呈した症例の割合（全評価時の最大値）は PLT、WBC で高値を示した（表 2.7.4-81）。

表 2.7.4-81 臨床的に意義のある異常値を呈した症例の割合（全評価時の最大値）：血液学的検査（PEN-PV 試験）

検査項目	N = 36
HGB	2.8%（1/36［2 週時］）
HCT	2.8%（1/36［12 週時］）
PLT	13.9%（5/36［8 週時］）
WBC	11.1%（4/36［2 週時］）

・ 割合の最大値は、治験薬投与開始後に 10 例以上のデータがある評価時（中止時を除く）から選定した。
・ RBC は臨床的に意義のある異常値は認められず、他の検査項目（分画）は試験終了時（12 週時）のみ測定されたため、本表に含めていない。
Source：5.3.5.2.2.3 PEN-PV 試験総括報告書 表 14.3.6.1～14.3.6.5

なお、12 週時の測定で、網状赤血球は 3 例（8.8%）で異常低値を示し、MCV は 8 例（23.5%）で異常低値、1 例で異常高値を示した（5.3.5.2.2.3 PEN-PV 試験総括報告書 表 14.3.6.6）。

2.7.4.3.2 血液生化学検査

A19-201 試験（国内第Ⅱ相）5.3.5.2.1

治験薬投与開始後に 10 例以上のデータがある評価時での血液生化学パラメータの測定値（中央値）、ベースラインからの変化量（中央値）を表 2.7.4-82 に示す。P1101 を皮下投与することにより、ALT、AST、GGT、トリグリセリド、血清鉄はベースラインから増加し、総ビリルビン、コレステロール（HDL、LDL を含む）、トランスフェリンは減少した。

治験薬投与前後の血液生化学検査パラメータの推移を表 2.7.4-83 に示す。

表 2.7.4-82 各評価時の測定値（中央値）、ベースラインからの変化量（中央値）の範囲：血液生化学検査（A19-201 試験）

検査項目	ベースライン時（中央値）	N = 29 測定値*（中央値）	ベースラインからの変化量（中央値）
BUN (mg/dL)	13.0	12.0～14.0	−2.0～0.3
ALT (U/L)	16	17～31	0～14
AST (U/L)	21	19～31	0～10
GGT (U/L)	23	23～46	0～18
LDH (U/L)	247	186～240	−44～6
総ビリルビン (ng/mL)	0.80	0.545～0.70	−0.27～−0.10
Na^+ (mmol/L)	140	141～142	0～2
K^+ (mmol/L)	4.5	4.2～4.3	−0.4～−0.3
Ca^{2+} (mg/dL)	9.3	8.8～9.1	−0.5～−0.3
Cl^- (mmol/L)	105	105～106	1～2
尿酸 (mg/dL)	6.5	5.6～6.1	−0.5～−0.2
血糖 (mg/dL)	94	92～93	−4～−1
ALP (U/L)	268	85～224	−205～−26
クレアチニン (mg/dL)	0.67	0.63～0.66	−0.04～0.01
総蛋白 (g/dL)	7.3	6.8～7.2	−0.3～−0.2
アルブミン (g/dL)	4.4	4.0～4.3	−0.3～−0.1
コレステロール (mg/dL)	164	140～153	−25～−18
HDL コレステロール (mg/dL)	52	38～42	−11～−8
LDL コレステロール (mg/dL)	84	66～76	−18～−13
アミラーゼ (U/L)	78	68～79	−5～1
リパーゼ (U/L)	28	24.4～29	−3～0.6
トリグリセリド (mg/dL)	99	117～129	8～38
血清鉄 (μg/dL)	25	35～50	5～19
トランスフェリン (mg/dL)	281	231～251	−55～−35
TSH (mIU/L)	1.89	1.62～2.54	−0.11～0.45
fT4 (ng/dL)	1.20	1.10～1.19	−0.10～−0.04
BNP (ng/L)	16.6	12.5～19.6	−2.25～1.75
NT-proBNP (ng/L)	62.0	45～70.3	2.2～16.4

*：投与開始後に 10 例以上のデータがある評価時（中止時を除く）
Source： 5.3.5.2-1 A19-201 試験総括報告書 表 14.3.2.1.2

表 2.7.4-83 血液生化学検査パラメータの推移（A19-201 試験）

検査項目	評価時	n	平均値 (SD)	中央値	最小 / 最大
BUN (mg/dL)	ベースライン時 (Day 0)	29	14.21 (±3.226)	13.00	8.9 / 20.4
	投与終了時 (52 週時)	27	13.86 (±3.732)	12.30	9.0 / 21.4
	ベースラインからの変化量	27	−0.16 (±3.745)	0.00	−8.0 / 7.2
ALT (U/L)	ベースライン時 (Day 0)	29	17.7 (±8.19)	16.0	8 / 39
	投与終了時 (52 週時)	27	28.7 (±17.89)	23.0	12 / 99
	ベースラインからの変化量	27	10.8 (±16.75)	9.0	−9 / 81

表 2.7.4-83 血液生化学検査パラメータの推移（A19-201 試験）（続き）

検査項目	評価時	n	平均値 (SD)	中央値	最小 / 最大
AST (U/L)	ベースライン時 (Day 0)	29	21.2 (±5.00)	21.0	12 / 32
	投与終了時 (52 週時)	27	26.6 (±10.35)	25.0	13 / 66
	ベースラインからの変化量	27	5.4 (±9.62)	4.0	−11 / 42
GGT (U/L)	ベースライン時 (Day 0)	29	27.8 (±15.89)	23.0	9 / 64
	投与終了時 (52 週時)	27	46.6 (±32.15)	36.0	15 / 140
	ベースラインからの変化量	27	17.9 (25.07)	10.0	-14 / 100
LDH (U/L)	ベースライン時 (Day 0)	29	257.6 (±75.10)	247.0	149 / 412
	投与終了時 (52 週時)	27	200.7 (±50.60)	186.0	135 / 323
	ベースラインからの変化量	27	−59.4 (±72.79)	−44.0	−244 / 46
総ビリルビン (ng/mL)	ベースライン時 (Day 0)	29	0.774 (±0.2727)	0.800	0.33 / 1.34
	投与終了時 (52 週時)	27	0.591 (±0.1465)	0.600	0.30 / 0.90
	ベースラインからの変化量	27	−0.207 (±0.1992)	−0.200	−0.62 / 0.38
Na^+ (mmol/L)	ベースライン時 (Day 0)	29	140.0 (±2.24)	140.0	133 / 144
	投与終了時 (52 週時)	27	140.7 (±1.95)	141.0	135 / 144
	ベースラインからの変化量	27	0.7 (±2.60)	0.0	−3 / 8
K^+ (mmol/L)	ベースライン時 (Day 0)	29	4.61 (±0.521)	4.50	3.7 / 6.0
	投与終了時 (52 週時)	27	4.27 (±0.396)	4.20	3.6 / 5.2
	ベースラインからの変化量	27	−0.34 (±0.545)	−0.40	−1.2 / 1.1
Ca^{2+} (mg/dL)	ベースライン時 (Day 0)	29	9.38 (±0.306)	9.30	8.9 / 10.2
	投与終了時 (52 週時)	27	8.86 (±0.251)	8.80	8.4 / 9.4
	ベースラインからの変化量	27	−0.51 (±0.302)	−0.50	−1.2 / 0.1
Cl^- (mmol/L)	ベースライン時 (Day 0)	29	104.1 (±2.43)	105.0	95 / 108
	投与終了時 (52 週時)	27	105.4 (±2.21)	105.0	101 / 109
	ベースラインからの変化量	27	1.2 (±2.50)	1.0	−3 / 9
尿酸 (mg/dL)	ベースライン時 (Day 0)	29	6.24 (±1.481)	6.50	2.9 / 8.5
	投与終了時 (52 週時)	27	5.59 (±1.383)	5.60	2.4 / 7.8
	ベースラインからの変化量	27	−0.56 (±0.751)	−0.50	−1.9 / 1.3
血糖 (mg/dL)	ベースライン時 (Day 0)	29	102.9 (±29.98)	94.0	77 / 219
	投与終了時 (52 週時)	27	93.1 (±11.49)	92.0	64 / 135
	ベースラインからの変化量	27	−10.4 (±33.19)	−4.0	−128 / 39
ALP (U/L)	ベースライン時 (Day 0)	29	281.2 (±81.57)	268.0	143 / 419
	投与終了時 (52 週時)	27	84.3 (±25.26)	85.0	41 / 130
	ベースラインからの変化量	27	−198.9 (±68.39)	−205.0	−294 / −64
クレアチニン (mg/dL)	ベースライン時 (Day 0)	29	0.720 (±0.1910)	0.670	0.47 / 1.20
	投与終了時 (52 週時)	27	0.703 (±0.1908)	0.650	0.45 / 1.28
	ベースラインからの変化量	27	−0.005 (±0.0896)	−0.010	−0.19 / 0.22
総蛋白 (g/dL)	ベースライン時 (Day 0)	29	7.21 (±0.421)	7.30	6.4 / 8.0
	投与終了時 (52 週時)	27	7.13 (±0.484)	7.10	6.0 / 8.0
	ベースラインからの変化量	27	−0.08 (±0.487)	−0.20	−0.7 / 1.2
アルブミン (g/dL)	ベースライン時 (Day 0)	29	4.34 (±0.246)	4.40	3.9 / 5.0
	投与終了時 (52 週時)	27	4.05 (±0.267)	4.00	3.5 / 4.6
	ベースラインからの変化量	27	−0.30 (±0.184)	−0.30	−0.6 / 0.1
コレステロール (mg/dL)	ベースライン時 (Day 0)	29	163.3 (±36.07)	164.0	96 / 242
	投与終了時 (52 週時)	27	147.0 (±32.62)	153.0	77 / 201
	ベースラインからの変化量	27	−16.7 (±21.53)	−19.0	−63 / 30
HDL コレステロール (mg/dL)	ベースライン時 (Day 0)	29	51.26 (±14.345)	52.00	24.0 / 92.2
	投与終了時 (52 週時)	27	40.99 (±11.666)	39.00	23.0 / 67.0
	ベースラインからの変化量	27	−11.00 (±8.372)	−9.00	−31.5 / 2.0
LDL コレステロール (mg/dL)	ベースライン時 (Day 0)	29	89.7 (±28.60)	84.0	43 / 148
	投与終了時 (52 週時)	27	77.6 (±24.90)	76.0	35 / 122
	ベースラインからの変化量	27	−11.6 (±18.77)	−13.0	−48 / 26
アミラーゼ (U/L)	ベースライン時 (Day 0)	29	81.1 (±22.16)	78.0	47 / 134
	投与終了時 (52 週時)	27	81.3 (±19.75)	79.0	50 / 129
	ベースラインからの変化量	27	1.7 (±10.72)	1.0	−22 / 30

表 2.7.4-83 血液生化学検査パラメータの推移（A19-201 試験）（続き）

検査項目	評価時	n	平均値 (SD)	中央値	最小 / 最大
リパーゼ (U/L)	ベースライン時 (Day 0)	29	33.64 (±20.870)	28.00	15.7 / 112.0
	投与終了時 (52 週時)	27	30.90 (±12.348)	28.00	16.0 / 75.0
	ベースラインからの変化量	27	−3.84 (±17.681)	0.60	−59.0 / 29.0
トリグリセリド (mg/dL)	ベースライン時 (Day 0)	29	110.2 (±50.96)	99.0	44 / 314
	投与終了時 (52 週時)	27	138.8 (±71.61)	117.0	38 / 425
	ベースラインからの変化量	27	28.7 (±50.24)	30.0	−74 / 139
血清鉄 (μg/dL)	ベースライン時 (Day 0)	29	35.7 (±26.43)	25.0	13 / 122
	投与終了時 (52 週時)	27	55.0 (±27.38)	50.0	15 / 120
	ベースラインからの変化量	27	18.7 (±24.94)	19.0	−47 / 64
トランスフェリン (mg/dL)	ベースライン時 (Day 0)	29	288.8 (±49.64)	281.0	194 / 406
	投与終了時 (52 週時)	27	239.0 (±38.50)	231.0	165 / 326
	ベースラインからの変化量	27	−47.1 (±48.15)	−55.0	−132 / 42
TSH (mIU/L)	ベースライン時 (Day 0)	29	2.373 (±1.5062)	1.890	0.88 / 7.25
	投与終了時 (52 週時)	27	4.251 (±4.0805)	2.540	0.69 / 17.40
	ベースラインからの変化量	27	1.880 (±3.3329)	0.450	−1.19 / 10.15
fT4 (ng/dL)	ベースライン時 (Day 0)	29	1.195 (±0.1638)	1.200	0.86 / 1.50
	投与終了時 (52 週時)	27	1.085 (±0.1617)	1.100	0.65 / 1.40
	ベースラインからの変化量	27	−0.104 (±0.1194)	−0.100	−0.38 / 0.19
BNP (ng/L)	ベースライン時 (Day 0)	14	24.85 (±24.632)	16.60	3.9 / 90.6
	投与終了時 (52 週時)	12	19.48 (±20.225)	12.50	4.9 / 68.2
	ベースラインからの変化量	12	−4.21 (±8.628)	−2.15	−22.4 / 8.6
NT-proBNP (ng/L)	ベースライン時 (Day 0)	17	66.64 (±49.835)	62.00	11.3 / 184.0
	投与終了時 (52 週時)	17	78.61 (±61.575)	45.00	25.9 / 232.0
	ベースラインからの変化量	17	11.96 (±53.040)	16.40	−84.1 / 124.5

Source： 5.3.5.2-1 A19-201 試験総括報告書 表 14.3.2.1.2

臨床的に意義のある血液生化学検査値異常を呈した症例の割合（全評価時の最大値）は、ALT、AST、GGT、LDH、血清鉄、TSH で高値を示し、IFN のクラスエフェクト又は PV の改善によるものと考えられた（表 2.7.4-84）。

表 2.7.4-84 臨床的に意義のある異常値を呈した症例の割合（全評価時の最大値）：血液生化学検査：（A19-201 試験）

検査項目	N = 29
ALT	22.2% (6/27：28 週時)
AST	25.9% (7/27：28 週時)
GGT	25.9% (7/27：30、34 週時)
LDH	22.2% (6/27：32 週時)
ALP	3.7% (1/27：36 週時)
クレアチニン	3.7% (1/27：52 週時)
トリグリセリド	7.4% (2/27：52 週時)
血清鉄	37.9% (11/29：12 週時)
TSH	22.2% (6/27：52 週時)
fT4	3.7% (1/27：52 週時)
NT-proBNP	11.8% (2/17：52 週時)

・ 割合の最大値は、治験薬投与開始後に 10 例以上のデータがある評価時（中止時を除く）から選定した。
・ 上記の検査項目以外は、臨床的に意義のある異常値は認められなかった。
Source： 5.3.5.2-1 A19-201 試験総括報告書 表 14.3.2.2.2

PEGINVERA 試験（海外第 I／II 相）5.3.5.2.2

治験薬投与開始後に 10 例以上のデータがある評価時での血液生化学パラメータの測定値（中央値）、ベースラインからの変化量（中央値）を表 2.7.4-85 に示す。P1101 を皮下投与することにより、ALT、GGT、血清鉄、血清フェリチン、コリンエステラーゼはベースラインから増加し、総ビリルビン、アルブミンは減少した。

表 2.7.4-85 各評価時の測定値（中央値）、ベースラインからの変化量（中央値）の範囲：血液生化学検査（PEGINVERA 試験）

	N = 51		
検査項目	ベースライン時*（中央値）	測定値**（中央値）	ベースラインからの変化量（中央値）
BUN (mmol/L)	5.71	4.98～7.78	−0.96～0.70
ALT (IU/L)	22	22～45.5	0.5～15
AST (IU/L)	24	23～42.5	−3.5～12.5
GGT (IU/L)	27	29～62.5	2～26
LDH (IU/L)	209.5	170～229.5	−46.5～8
総ビリルビン (μmol/L)	10.26	6.84～10.773	−2.48～0.00
Na^+ (mmol/L)	140	139～141	−1～2
K^+ (mmol/L)	4.40	4.05～4.59	−0.30～0.24
Ca^{2+} (mmol/L)	2.305	2.20～2.355	−0.105～0.015
Cl^- (mmol/L)	105	101～107	−3～2
尿酸 (μmol/L)	351	291.5～386.7	−23.8～23.8
血糖 (mmol/L)	5.55	4.88～5.94	−1.11～0.25
ALP (IU/L)	76	65～87	−4.5～12
クレアチニン (μmol/L)	80.9	70.7～88.4	−7.1～2.7
総蛋白 (g/L)	71.25	69.0～74.7	−3.0～4.0
アルブミン (g/L)	44.2	39.85～44.05	−5.0～−0.5
コレステロール (mmol/L)	4.35	3.86～4.48	−0.62～0.13
トリグリセリド (mmol/L)	1.36	1.05～1.75	−0.07～0.32
血清鉄 (μmol/L)	4.21	6.00～15.13	0.72～9.58
トランスフェリン (g/L)	3.425	2.625～3.345	−0.93～0.14
トランスフェリン飽和度 (%)	4.95	6.5～23.0	−0.1～16.0
血清フェリチン (pmol/L)	24.38	46.63～193.24	17.98～144.71
血清エリスロポエチン (IU/L)	4.2	7.4～14.2	−1.7～5.45
TSH (mIU/L)	1.51	1.18～2.095	−0.26～0.46
fT4 (pmol/L)	15.444	13.90～16.216	−1.673～0.515
アミラーゼ (IU/L)	52.0	38.0～63.0	−3.0～4.0
リパーゼ (IU/L)	29.0	30.0～42.0	−2.0～6.0
コリンエステラーゼ (U/L)	7260	7140～9865	400～1825

*：総蛋白、アルブミン、コレステロール、トリグリセリド、血清鉄、トランスフェリン、トランスフェリン飽和度、血清フェリチン、血清エリスロポエチン、TSH、fT4、アミラーゼ、リパーゼ、コリンエステラーゼは、ベースライン時（Day 0）に測定していないため、SCR 時の測定値をベースラインとした。
**：投与開始後に 10 例以上のデータがある評価時（中止時を除く）
・　尿素は投与開始後のデータが 10 例未満のため本表に含めていない。
Source：5.3.5.2.2 PEGINVERA 試験総括報告書表 14.3.8.1～14.3.8.29

治験薬投与前後の血液生化学検査パラメータの推移を表 2.7.4-86 に示す。

表 2.7.4-86 血液生化学検査パラメータの推移（PEGINVERA 試験）

検査項目	評価時	n	平均値 (SD)	中央値	最小 / 最大
BUN (mmol/L)	ベースライン時 (Day 0)	39	5.99 (±1.645)	5.71	3.5 / 11.2
	投与終了時（最終評価時）	21	6.47 (±1.934)	6.43	3.5 / 10.4
	ベースラインからの変化量	21	0.26 (±1.349)	−0.04	−1.9 / 3.5

表 2.7.4-86 血液生化学検査パラメータの推移（PEGINVERA 試験）（続き）

検査項目	評価時	n	平均値 (SD)	中央値	最小 / 最大
ALT (IU/L)	ベースライン時 (Day 0)	48	26.1 (±16.38)	22.0	6 / 103
	投与終了時（最終評価時）	25	40.6 (±40.21)	31.0	14 / 222
	ベースラインからの変化量	25	12.0 (±26.29)	6.0	−26 / 119
AST (IU/L)	ベースライン時 (Day 0)	48	25.6 (±8.01)	24.0	14 / 50
	投与終了時（最終評価時）	25	32.3 (±19.15)	29.0	18 / 109
	ベースラインからの変化量	25	6.0 (±16.00)	2.0	−14 / 59
GGT (IU/L)	ベースライン時 (Day 0)	47	35.6 (±26.25)	27.0	13 / 147
	投与終了時（最終評価時）	25	53.0 (±46.03)	34.0	17 / 217
	ベースラインからの変化量	25	17.6 (±39.53)	7.0	−26 / 189
LDH (IU/L)	ベースライン時 (Day 0)	48	225.9 (±65.42)	209.5	123 / 391
	投与終了時（最終評価時）	24	190.4 (±45.49)	181.0	120 / 303
	ベースラインからの変化量	24	−37.8 (±63.02)	−38.5	−156 / 112
総ビリルビン (µmol/L)	ベースライン時 (Day 0)	47	12.163 (±5.6479)	10.260	4.62 / 29.41
	投与終了時（最終評価時）	24	9.612 (±3.5834)	9.149	5.13 / 18.81
	ベースラインからの変化量	24	−1.682 (±3.9697)	−0.941	−10.60 / 5.13
Na^+ (mmol/L)	ベースライン時 (Day 0)	48	140.0 (±1.89)	140.0	134 / 144
	投与終了時（最終評価時）	25	139.3 (±2.44)	140.0	132 / 143
	ベースラインからの変化量	25	−0.4 (±2.27)	0.0	−7 / 2
K^+ (mmol/L)	ベースライン時 (Day 0)	48	4.475 (±0.4787)	4.400	3.70 / 5.60
	投与終了時（最終評価時）	25	4.342 (±0.4880)	4.340	3.60 / 5.10
	ベースラインからの変化量	25	−0.070 (±0.4969)	−0.200	−0.90 / 1.06
Ca^{2+} (mmol/L)	ベースライン時 (Day 0)	48	2.338 (±0.1331)	2.305	2.10 / 2.68
	投与終了時（最終評価時）	25	2.299 (±0.1123)	2.300	2.11 / 2.59
	ベースラインからの変化量	25	−0.033 (±0.1160)	−0.040	−0.29 / 0.15
Cl^- (mmol/L)	ベースライン時 (Day 0)	44	104.5 (±2.71)	105.0	97 / 110
	投与終了時（最終評価時）	25	102.7 (±3.41)	102.0	95 / 108
	ベースラインからの変化量	24	−1.5 (±3.50)	−1.5	−7 / 6
尿酸 (µmol/L)	ベースライン時 (Day 0)	46	359.0 (±83.29)	351.0	214 / 577
	投与終了時（最終評価時）	25	340.2 (±78.99)	321.2	214 / 553
	ベースラインからの変化量	23	1.7 (±80.87)	−5.9	−149 / 190
血糖 (mmol/L)	ベースライン時 (Day 0)	45	5.86 (±1.413)	5.55	3.7 / 10.5
	投与終了時（最終評価時）	24	5.71 (±1.291)	5.33	4.2 / 9.5
	ベースラインからの変化量	24	0.01 (±1.801)	0.17	−3.9 / 4.3
ALP (IU/L)	ベースライン時 (Day 0)	48	77.4 (±19.73)	76.0	40 / 140
	投与終了時（最終評価時）	25	76.9 (±20.18)	74.0	45 / 121
	ベースラインからの変化量	25	0.8 (±19.73)	5.0	−45 / 30
クレアチニン (µmol/L)	ベースライン時 (Day 0)	48	83.9 (±13.13)	80.9	57 / 115
	投与終了時（最終評価時）	25	81.4 (±16.96)	79.6	54 / 133
	ベースラインからの変化量	25	−2.1 (±7.82)	−0.9	−19 / 18
総蛋白 (g/L)	SCR 時	50	72.00 (±4.684)	71.25	59.0 / 83.0
	投与終了時（最終評価時）	25	73.89 (±6.642)	73.00	58.2 / 86.0
	ベースラインからの変化量	24	1.84 (±5.016)	1.50	−6.8 / 14.0
アルブミン (g/L)	SCR 時	47	44.96 (±3.250)	44.20	38.0 / 51.8
	投与終了時（最終評価時）	25	42.47 (±3.175)	43.00	37.0 / 50.0
	ベースラインからの変化量	23	−2.31 (±3.645)	−1.40	−8.9 / 3.8
コレステロール (mmol/L)	SCR 時	49	4.42 (±1.058)	4.35	2.3 / 7.1
	投与終了時（最終評価時）	25	4.32 (±1.072)	4.30	2.4 / 5.8
	ベースラインからの変化量	23	0.01 (±0.865)	−0.05	−1.8 / 2.0
トリグリセリド (mmol/L)	SCR 時	49	1.42 (±0.639)	1.36	0.6 / 3.9
	投与終了時（最終評価時）	25	1.53 (±1.249)	1.20	0.6 / 6.8
	ベースラインからの変化量	23	0.27 (±1.013)	0.16	−1.2 / 4.3
血清鉄 (µmol/L)	SCR 時	50	7.32 (±6.287)	4.21	2.3 / 24.3
	投与終了時（最終評価時）	25	14.31 (±7.552)	14.14	3.6 / 32.4
	ベースラインからの変化量	25	7.13 (±8.946)	7.70	−13.1 / 28.8

表 2.7.4-86 血液生化学検査パラメータの推移（PEGINVERA 試験）（続き）

検査項目	評価時	n	平均値 (SD)	中央値	最小 / 最大
トランスフェリン (g/L)	SCR 時	50	3.456 (±0.5564)	3.425	1.60 / 4.87
	投与終了時（最終評価時）	25	2.926 (±0.5490)	2.910	2.00 / 4.51
	ベースラインからの変化量	25	−0.638 (±0.5633)	−0.667	−1.58 / 0.60
トランスフェリン飽和度 (%)	SCR 時	50	9.13 (±9.422)	4.95	2.4 / 44.0
	投与終了時（最終評価時）	25	19.39 (±9.489)	20.00	4.4 / 37.3
	ベースラインからの変化量	25	10.86 (±12.409)	12.00	−21.0 / 33.3
血清フェリチン (pmol/L)	SCR 時	50	57.31 (±96.841)	24.38	6.7 / 624.7
	投与終了時（最終評価時）	24	193.26 (±161.198)	167.96	24.7 / 604.0
	ベースラインからの変化量	24	136.47 (±186.205)	137.18	−166.3 / 568.5
血清エリスロポエチン (IU/L)	SCR 時	45	6.67 (±6.555)	4.20	0.6 / 29.3
	投与終了時（最終評価時）	25	13.58 (±9.887)	11.90	2.3 / 41.1
	ベースラインからの変化量	24	6.48 (±9.794)	4.15	−9.6 / 34.1
TSH (mIU/L)	SCR 時	51	1.608 (±0.9701)	1.510	0.21 / 4.23
	投与終了時（最終評価時）	25	1.954 (±0.8706)	2.070	0.35 / 3.84
	ベースラインからの変化量	25	0.420 (±0.6924)	0.390	−1.03 / 2.20
fT4 (pmol/L)	SCR 時	49	16.089 (±2.5431)	15.444	11.71 / 23.94
	投与終了時（最終評価時）	25	15.651 (±3.2344)	15.444	8.49 / 22.52
	ベースラインからの変化量	24	−0.341 (±2.1696)	−0.114	−4.89 / 3.86
アミラーゼ (U/L)	SCR 時	47	53.72 (±25.964)	52.00	10.0 / 117.0
	投与終了時（最終評価時）	25	53.44 (±28.389)	48.00	18.0 / 111.0
	ベースラインからの変化量	22	2.95 (±11.652)	1.50	−26.0 / 33.0
リパーゼ (U/L)	SCR 時	47	37.53 (±18.290)	29.00	13.0 / 101.0
	投与終了時（最終評価時）	25	39.36 (±19.606)	33.00	16.0 / 86.0
	ベースラインからの変化量	22	4.95 (±10.417)	2.00	−12.0 / 29.0
コリンエステラーゼ (U/L)	SCR 時	49	7548.4 (±2024.97)	7260.0	4530 / 14000
	投与終了時（最終評価時）	25	9537.3 (±2706.54)	8680.0	5370 / 14000
	ベースラインからの変化量	24	1760.7 (±2190.21)	1315.0	−3000 / 6405

・ 尿素は投与開始後のデータが 10 例未満のため本表に含めていない。
Source：5.3.5.2.2 PEGINVERA 試験総括報告書表 14.3.8.1～14.3.8.29

臨床的に意義のある血液生化学検査パラメータの異常を呈した症例の割合（全評価時の最大値）は、50 週時の GGT が最も高く 15.0%であった（表 2.7.4-87）。

表 2.7.4-87 臨床的に意義のある異常値を呈した症例の割合（全評価時の最大値）：血液生化学検査：（PEGINVERA 試験）

検査項目	N = 51
ALT	7.7% (1/13：52 週時)
AST	10.0% (1/10：52 週後追跡時)
GGT	15.0% (3/20：50 週時)
尿酸	8.3% (1/12：322 週時)
トリグリセリド	9.1% (1/11：306 週時)
血清鉄	5.0% (1/20：266 週時)
トランスフェリン飽和度	5.0% (1/20：266 週時)
血清フェリチン	4.8% (1/21：266、274 週時)
血清エリスロポエチン	4.3% (1/23：178、186 週時)
TSH	7.1% (1/14：314 週時)
fT4	8.3% (1/12：322、330 週時)

・ 割合の最大値は、治験薬投与開始後に 10 例以上のデータがある評価時（中止時を除く）から選定した。
・ 尿素は投与開始後のデータが 10 例未満のため本表に含めていない。また、上記の検査項目以外は、臨床的に意義のある異常値は認められなかった。
Source：5.3.5.2.2 PEGINVERA 試験総括報告書表 14.3.8.1～14.3.8.29

PROUD-PV 試験（海外第 III 相）5.3.5.1.1

治験薬投与開始後に 10 例以上のデータがある評価時での測定値（中央値）、ベースラインからの変化量（中央値）は、多くの血液生化学検査パラメータが両群で同程度であった（表 2.7.4-88）。両群で差異がみられたのは、HU 群に比べて P1101 群で ALT、GGT、ALP のベースラインからの増加が大きく、P1101 群に比べて HU 群でコレステロールが高い傾向にあった。

表 2.7.4-88 各評価時の測定値（中央値）、ベースラインからの変化量（中央値）の範囲：血液生化学検査（PROUD-PV 試験）

検査項目	P1101 群 (N＝127)			HU 群 (N＝127)		
	ベースライン時（中央値）	測定値*（中央値）	ベースラインからの変化量（中央値）	ベースライン時（中央値）	測定値*（中央値）	ベースラインからの変化量（中央値）
尿素 (mmol/L)	5.2	5.15～5.65	−0.1～0.3	5.45	5.2～5.8	−0.05～0.5
ALT (IU/L)	20	20～35	0～12	20	18～20	−1～0.5
AST (IU/L)	23	23～31.5	−2～8.5	22	20～23	−2～0
GGT (IU/L)	27	26～53.5	1～18	26	23～26	−4～−1
LDH (IU/L)	353	290～349	−56～−9	334.5	264～325	−45～−2.5
総ビリルビン (μmol/L)	11.55	9.6～11.0	−2.45～0.2	10.4	10.85～13.0	0.1～1.875
Na^+ (mmol/L)	140	139～141	1～2	140	140～140	0～0
K^+ (mmol/L)	4.71	4.30～4.60	−0.30～−0.12	4.50	4.31～4.50	−0.27～−0.18
総カルシウム (mmol/L)	2.33	2.27～2.31	−0.055～0.00	2.37	2.32～2.35	−0.06～−0.01
Ca^{2+} (mmol/L)	1.21	1.14～1.185	−0.04～−0.02	1.18	1.18～1.20	0.00～0.25
Cl^- (mmol/L)	103	101.5～104	0～2	103	103～104	0～0
尿酸 (μmol/L)	320.5	310～331	−15～0	313	304.5～316	−24～−11
血糖 (mmol/L)	5.02	4.91～5.11	−0.06～0.11	5.11	5.20～5.49	0.00～0.30
ALP (IU/L)	89.5	93～99	3～12	89.5	76～93	−11～−2.5
アミラーゼ (IU/L)	59.15	59.0～82.2	−1.3～2.0	60.0	56.0～62.0	−4.0～1.1
リパーゼ (IU/L)	38.0	36.0～39.55	−2.3～3.5	37.5	33.0～35.0	−4.0～−1.0
クレアチニン (μmol/L)	77	75.5～86	−1.5～1	77	76.5～80	−1.5～2
総蛋白 (g/L)	69.85	71.0～73.5	1.0～4.0	71.0	71.35～72.5	0.2～1.1
アルブミン (g/L)	43.7	43.0～44.0	−1.0～0.0	44.0	44.5～45.0	0.15～1.35
コレステロール (mmol/L)	4.2	3.7～4.0	−0.4～−0.1	4.5	4.5～4.8	0.1～0.3
トリグリセリド (mmol/L)	1.2	1.23～1.37	−0.02～0.11	1.4	1.11～1.26	−0.05～0.0
血清鉄 (μmol/L)	5.9	6.9～11.45	−1.9～4.65	5.9	8.3～16.4	1.55～8.4
トランスフェリン (g/L)	3.2	2.81～3.08	−0.41～−0.1	3.13	2.75～3.2	−0.32～0.07
TSH (mIU/L)	1.68	1.64～2.4	−0.31～0.2	1.64	1.53～1.79	−0.11～0.04
fT4 (pmol/L)	15.32	14.60～15.44	−1.42～0.00	15.245	14.70～15.585	−0.44～0.12

*：投与開始後に 10 例以上のデータがある評価時（中止時を除く）
・　BUN は P1101 群で 10 例以上のデータがないため、本表に含めていない。
Source：5.3.5.1.1 PROUD-PV 試験総括報告書 表 14.3.6.1～14.3.6.26

治験薬投与開始前後の血液生化学検査パラメータの推移を表 2.7.4-89 に示す。

表 2.7.4-89 血液生化学検査パラメータの推移（PROUD-PV 試験）

検査項目	投与群	評価時	n	平均値 (SD)	中央値	最小 / 最大
尿素 (mmol/L)	P1101 群	ベースライン時 (Day 0)	108	5.36 (±1.527)	5.20	2.4 / 12.0
		投与終了時 (52 週時)	99	5.62 (±1.605)	5.40	2.3 / 10.6
		ベースラインからの変化量	89	0.24 (±1.176)	0.30	−1.9 / 4.8
	HU 群	ベースライン時 (Day 0)	106	5.54 (±1.658)	5.45	1.7 / 10.3
		投与終了時 (52 週時)	100	5.81 (±1.691)	5.55	2.3 / 11.2
		ベースラインからの変化量	90	0.27 (±1.683)	0.10	−3.5 / 5.3
ALT (IU/L)	P1101 群	ベースライン時 (Day 0)	118	25.3 (±17.48)	20.0	7 / 127
		投与終了時 (52 週時)	106	36.3 (±25.62)	29.0	9 / 197
		ベースラインからの変化量	97	11.7 (±29.04)	7.0	−81 / 164
	HU 群	ベースライン時 (Day 0)	116	23.7 (±15.16)	20.0	5 / 106
		投与終了時 (52 週時)	110	21.9 (±13.09)	19.0	5 / 92
		ベースラインからの変化量	99	−2.2 (±12.84)	−1.0	−63 / 52
AST (IU/L)	P1101 群	ベースライン時 (Day 0)	117	24.5 (±8.15)	23.0	2 / 65
		投与終了時 (52 週時)	106	32.3 (±15.35)	29.0	10 / 107
		ベースラインからの変化量	96	7.5 (±14.68)	6.0	−40 / 56
	HU 群	ベースライン時 (Day 0)	117	24.0 (±8.86)	22.0	12 / 66
		投与終了時 (52 週時)	110	23.3 (±7.70)	21.0	13 / 48
		ベースラインからの変化量	100	−0.8 (±8.35)	−0.5	−34 / 30
GGT (IU/L)	P1101 群	ベースライン時 (Day 0)	117	38.0 (±34.91)	27.0	8 / 212
		投与終了時 (52 週時)	106	62.1 (±57.38)	39.0	11 / 353
		ベースラインからの変化量	96	25.5 (±51.77)	14.0	−69 / 290
	HU 群	ベースライン時 (Day 0)	116	34.8 (±34.32)	26.0	10 / 267
		投与終了時 (52 週時)	111	28.9 (±26.41)	23.0	7 / 235
		ベースラインからの変化量	100	−7.1 (±22.85)	−3.0	−159 / 38
LDH (IU/L)	P1101 群	ベースライン時 (Day 0)	117	379.2 (±180.76)	353.0	132 / 965
		投与終了時 (52 週時)	104	332.0 (±151.29)	304.0	147 / 825
		ベースラインからの変化量	95	−59.0 (±135.50)	−42.0	−491 / 393
	HU 群	ベースライン時 (Day 0)	114	364.9 (±163.46)	334.5	105 / 1021
		投与終了時 (52 週時)	109	333.6 (±133.99)	305.0	109 / 799
		ベースラインからの変化量	96	−28.6 (±138.61)	−11.5	−506 / 256
総ビリルビン (μmol/L)	P1101 群	ベースライン時 (Day 0)	118	11.868 (±5.6352)	11.550	3.42 / 33.80
		投与終了時 (52 週時)	106	10.515 (±3.5189)	10.045	3.40 / 21.10
		ベースラインからの変化量	97	−1.139 (±4.1605)	−0.200	−17.30 / 8.35
	HU 群	ベースライン時 (Day 0)	115	12.656 (±7.4324)	10.400	2.00 / 43.00
		投与終了時 (52 週時)	109	13.621 (±7.2814)	12.000	3.00 / 42.51
		ベースラインからの変化量	97	0.800 (±4.7275)	0.680	−14.60 / 10.60
Na^+ (mmol/L)	P1101 群	ベースライン時 (Day 0)	118	140.3 (±2.90)	140.0	133 / 150
		投与終了時 (52 週時)	106	140.8 (±3.14)	140.0	133 / 149
		ベースラインからの変化量	97	0.4 (±3.07)	1.0	−7 / 8
	HU 群	ベースライン時 (Day 0)	116	139.9 (±3.23)	140.0	131 / 148
		投与終了時 (52 週時)	111	140.3 (±2.68)	140.0	130 / 146
		ベースラインからの変化量	100	0.4 (±3.60)	0.0	−7 / 13
K^+ (mmol/L)	P1101 群	ベースライン時 (Day 0)	115	4.680 (±0.5349)	4.710	3.40 / 6.40
		投与終了時 (52 週時)	104	4.399 (±0.5427)	4.385	2.61 / 5.76
		ベースラインからの変化量	95	−0.267 (±0.5549)	−0.300	−1.95 / 1.00
	HU 群	ベースライン時 (Day 0)	114	4.639 (±0.5393)	4.500	3.43 / 5.90
		投与終了時 (52 週時)	109	4.389 (±0.4176)	4.360	3.60 / 6.20
		ベースラインからの変化量	99	−0.282 (±0.5761)	−0.270	−1.82 / 0.83
総カルシウム (mmol/L)	P1101 群	ベースライン時 (Day 0)	81	2.316 (±0.2105)	2.330	1.01 / 3.00
		投与終了時 (52 週時)	77	2.280 (±0.2297)	2.290	0.86 / 2.63
		ベースラインからの変化量	63	−0.010 (±0.3123)	0.000	−1.65 / 1.39
	HU 群	ベースライン時 (Day 0)	86	2.348 (±0.2074)	2.370	0.89 / 2.84
		投与終了時 (52 週時)	82	2.311 (±0.2009)	2.335	0.94 / 2.69
		ベースラインからの変化量	67	−0.019 (±0.2432)	−0.040	−0.64 / 1.34

表 2.7.4-89 血液生化学検査パラメータの推移（PROUD-PV 試験）（続き）

検査項目	投与群	評価時	n	平均値 (SD)	中央値	最小 / 最大
Ca^{2+} (mmol/L)	P1101 群	ベースライン時 (Day 0)	31	1.189 (±0.0902)	1.210	1.03 / 1.33
		投与終了時 (52 週時)	28	1.156 (±0.0642)	1.160	1.01 / 1.31
		ベースラインからの変化量	27	−0.026 (±0.0813)	−0.040	−0.24 / 0.15
	HU 群	ベースライン時 (Day 0)	24	1.169 (±0.0926)	1.180	0.95 / 1.31
		投与終了時 (52 週時)	27	1.214 (±0.2283)	1.200	1.01 / 2.27
		ベースラインからの変化量	21	0.008 (±0.0732)	0.010	−0.15 / 0.21
Cl^- (mmol/L)	P1101 群	ベースライン時 (Day 0)	118	102.6 (±3.99)	103.0	86 / 116
		投与終了時 (52 週時)	106	103.3 (±2.87)	104.0	97 / 109
		ベースラインからの変化量	97	0.5 (±4.35)	0.0	−11 / 20
	HU 群	ベースライン時 (Day 0)	114	103.0 (±4.01)	103.0	94 / 120
		投与終了時 (52 週時)	105	102.9 (±3.05)	103.0	90 / 109
		ベースラインからの変化量	93	0.3 (±4.62)	0.0	−18 / 13
尿酸 (μmol/L)	P1101 群	ベースライン時 (Day 0)	118	327.7 (±86.43)	320.5	120 / 588
		投与終了時 (52 週時)	106	323.6 (±87.62)	311.0	145 / 627
		ベースラインからの変化量	97	−9.5 (±59.95)	−8.0	−192 / 150
	HU 群	ベースライン時 (Day 0)	115	325.1 (±91.31)	313.0	112 / 623
		投与終了時 (52 週時)	106	311.3 (±71.17)	314.0	138 / 461
		ベースラインからの変化量	95	−15.6 (±70.21)	−16.0	−209 / 134
血糖 (mmol/L)	P1101 群	ベースライン時 (Day 0)	117	5.377 (±1.8066)	5.020	2.10 / 15.70
		投与終了時 (52 週時)	104	5.439 (±1.3776)	5.110	3.70 / 12.10
		ベースラインからの変化量	95	−0.033 (±1.3792)	0.110	−5.10 / 3.40
	HU 群	ベースライン時 (Day 0)	115	5.447 (±1.7740)	5.110	1.10 / 13.52
		投与終了時 (52 週時)	111	5.585 (±1.2527)	5.430	2.81 / 11.79
		ベースラインからの変化量	100	0.180 (±1.1515)	0.300	−3.37 / 4.08
ALP (IU/L)	P1101 群	ベースライン時 (Day 0)	118	108.0 (±65.46)	89.5	39 / 423
		投与終了時 (52 週時)	105	112.5 (±60.57)	93.0	45 / 401
		ベースラインからの変化量	96	4.4 (±37.74)	3.0	−188 / 126
	HU 群	ベースライン時 (Day 0)	114	109.4 (±64.89)	89.5	23 / 367
		投与終了時 (52 週時)	111	98.0 (±60.94)	83.0	31 / 392
		ベースラインからの変化量	98	−17.5 (±37.56)	−10.0	−259 / 52
アミラーゼ (IU/L)	P1101 群	ベースライン時 (Day 0)	118	64.94 (±31.482)	59.15	17.4 / 227.0
		投与終了時 (52 週時)	105	70.45 (±36.525)	63.00	15.6 / 212.0
		ベースラインからの変化量	96	4.17 (±15.410)	1.40	−30.0 / 69.0
	HU 群	ベースライン時 (Day 0)	116	66.22 (±32.176)	60.00	18.0 / 199.0
		投与終了時 (52 週時)	110	64.56 (±31.931)	58.80	18.0 / 209.0
		ベースラインからの変化量	99	−0.21 (±14.724)	0.00	−47.0 / 67.1
リパーゼ (IU/L)	P1101 群	ベースライン時 (Day 0)	114	47.15 (±48.457)	38.00	1.4 / 451.0
		投与終了時 (52 週時)	104	45.42 (±37.111)	36.00	14.7 / 265.0
		ベースラインからの変化量	91	−3.99 (±24.665)	−1.00	−188.0 / 39.9
	HU 群	ベースライン時 (Day 0)	112	49.09 (±52.574)	37.50	7.0 / 427.0
		投与終了時 (52 週時)	109	47.62 (±55.247)	34.00	5.8 / 387.0
		ベースラインからの変化量	96	−1.04 (±22.865)	−3.05	−83.0 / 153.0
クレアチニン (μmol/L)	P1101 群	ベースライン時 (Day 0)	118	78.5 (±19.10)	77.0	43 / 150
		投与終了時 (52 週時)	106	78.5 (±19.93)	76.0	34 / 168
		ベースラインからの変化量	97	0.3 (±13.60)	1.0	−34 / 72
	HU 群	ベースライン時 (Day 0)	115	78.2 (±19.93)	77.0	43 / 145
		投与終了時 (52 週時)	111	79.3 (±19.02)	78.0	23 / 153
		ベースラインからの変化量	99	0.4 (±12.26)	0.0	−43 / 48
総蛋白 (g/L)	P1101 群	ベースライン時 (Day 0)	116	69.88 (±5.292)	69.85	57.0 / 85.0
		投与終了時 (52 週時)	105	73.60 (±6.314)	73.30	57.6 / 89.2
		ベースラインからの変化量	94	4.00 (±6.370)	4.00	−18.0 / 18.1
	HU 群	ベースライン時 (Day 0)	114	70.66 (±5.214)	71.00	56.0 / 84.0
		投与終了時 (52 週時)	110	71.80 (±5.117)	72.50	52.0 / 84.0
		ベースラインからの変化量	98	0.82 (±5.383)	0.70	−13.0 / 18.0

表 2.7.4-89 血液生化学検査パラメータの推移（PROUD-PV 試験）（続き）

検査項目	投与群	評価時	n	平均値 (SD)	中央値	最小 / 最大
アルブミン (g/L)	P1101 群	ベースライン時 (Day 0)	117	43.51 (±3.645)	43.70	32.0 / 51.1
		投与終了時 (52 週時)	105	43.10 (±3.822)	43.00	28.0 / 51.0
		ベースラインからの変化量	95	−0.42 (±3.751)	−1.00	−12.0 / 7.9
	HU 群	ベースライン時 (Day 0)	113	43.79 (±4.181)	44.00	33.7 / 54.5
		投与終了時 (52 週時)	110	44.83 (±3.461)	44.85	34.0 / 52.9
		ベースラインからの変化量	98	1.47 (±4.093)	1.35	−12.0 / 13.4
コレステロール (mmol/L)	P1101 群	ベースライン時 (Day 0)	114	4.30 (±1.046)	4.20	1.7 / 7.5
		投与終了時 (52 週時)	105	3.92 (±0.849)	3.90	1.9 / 6.2
		ベースラインからの変化量	93	−0.30 (±0.742)	-0.30	−1.9 / 1.8
	HU 群	ベースライン時 (Day 0)	115	4.43 (±1.009)	4.50	1.9 / 7.3
		投与終了時 (52 週時)	111	4.72 (±0.884)	4.70	2.2 / 7.0
		ベースラインからの変化量	99	0.26 (±0.749)	0.20	−2.5 / 2.5
トリグリセリド (mmol/L)	P1101 群	ベースライン時 (Day 0)	113	1.34 (±0.612)	1.20	0.5 / 3.5
		投与終了時 (52 週時)	103	1.54 (±0.742)	1.37	0.4 / 4.6
		ベースラインからの変化量	91	0.13 (±0.733)	0.10	−3.1 / 1.8
	HU 群	ベースライン時 (Day 0)	111	1.53 (±0.751)	1.40	0.4 / 3.8
		投与終了時 (52 週時)	110	1.45 (±0.742)	1.26	0.4 / 4.2
		ベースラインからの変化量	96	−0.04 (±0.533)	−0.01	−1.8 / 1.2
血清鉄 (µmol/L)	P1101 群	ベースライン時 (Day 0)	117	8.53 (±7.361)	5.90	1.6 / 43.4
		投与終了時 (52 週時)	106	11.63 (±5.231)	10.95	2.9 / 27.6
		ベースラインからの変化量	96	3.55 (±8.593)	4.65	−36.1 / 24.2
	HU 群	ベースライン時 (Day 0)	113	8.85 (±7.432)	5.90	2.0 / 41.8
		投与終了時 (52 週時)	110	16.03 (±7.633)	16.40	2.3 / 44.1
		ベースラインからの変化量	96	7.46 (±9.701)	7.20	−23.6 / 40.0
トランスフェリン (g/L)	P1101 群	ベースライン時 (Day 0)	111	3.12 (±0.510)	3.20	1.7 / 4.4
		投与終了時 (52 週時)	104	2.87 (±0.514)	2.81	1.9 / 4.2
		ベースラインからの変化量	89	−0.28 (±0.521)	−0.27	−1.2 / 1.2
	HU 群	ベースライン時 (Day 0)	111	3.14 (±0.664)	3.13	1.6 / 5.1
		投与終了時 (52 週時)	110	2.84 (±0.520)	2.81	1.9 / 4.2
		ベースラインからの変化量	96	−0.29 (±0.520)	−0.27	−1.7 / 1.1
TSH (mIU/L)	P1101 群	ベースライン時 (Day 0)	115	2.02 (±1.191)	1.68	0.2 / 8.1
		投与終了時 (52 週時)	105	2.52 (±3.397)	1.99	0.4 / 34.5
		ベースラインからの変化量	94	0.59 (±3.295)	0.20	−3.5 / 30.4
	HU 群	ベースライン時 (Day 0)	111	1.92 (±1.399)	1.64	0.0 / 11.3
		投与終了時 (52 週時)	111	1.99 (±1.484)	1.68	0.2 / 10.3
		ベースラインからの変化量	97	0.08 (±1.106)	0.04	−4.4 / 6.1
fT4 (pmol/L)	P1101 群	ベースライン時 (Day 0)	115	15.361 (±2.7723)	15.320	9.50 / 24.10
		投与終了時 (52 週時)	103	16.243 (±14.138)	14.930	7.03 / 155.80
		ベースラインからの変化量	92	1.133 (±15.288)	−0.505	−6.05 / 145.11
	HU 群	ベースライン時 (Day 0)	110	15.329 (±2.8760)	15.245	6.99 / 21.84
		投与終了時 (52 週時)	109	15.219 (±3.0601)	15.300	8.95 / 27.54
		ベースラインからの変化量	95	−0.577 (±2.1281)	−0.120	−7.18 / 5.44

・ BUN は P1101 群で 10 例以上のデータがないため、本表に含めていない。
Source：5.3.5.1.1 PROUD-PV 試験総括報告書 表 14.3.6.1～14.3.6.26

臨床的に意義のある血液生化学検査パラメータの異常値を呈した症例の割合（全評価時の最大値：各医療機関での評価）は、HU 群に比べて P1101 群の ALT、AST、GGT、LDH、血清鉄で 2 例以上の差をもって高かった（表 2.7.4-90）。

表 2.7.4-90 臨床的に意義のある異常値を呈した症例の割合（全評価時の最大値）：
血液生化学検査（PROUD-PV 試験）

検査項目	P1101 群 (N = 127)	HU 群 (N = 127)
尿素	1.0% (1/101：44、46 週時)	0.9% (1/108：14 週時)
ALT	5.7% (6/106：48 週時)	0.9% (1/113：26 週時)
AST	5.7% (6/106：48 週時)	－
GGT	10.5% (11/105：50 週時)	0.9% (1/111：40 週時)
LDH	1.7% (2/117：22 週時)	－
総ビリルビン	5.9% (1/17：追跡時)	0.8% (1/119：16 週時)
K^+	1.0% (1/104：52 週時)	0.9% (1/112：26 週時)
総カルシウム	1.3% (1/77：52 週時)	－
Cl^-	0.9% (1/115：26 週時)	－
尿酸	0.9% (1/106：52 週時)	0.8% (1/120：12 週時)
血糖	1.7% (2/117：6 週時)	1.8% (2/111：52 週時)
ALP	5.9% (1/17：追跡時)	－
アミラーゼ	0.9% (1/116：6 週時)	0.9% (1/110：52 週時)
クレアチニン	－	0.8% (1/120：12 週時)
コレステロール	－	0.9% (1/113：40 週時)
トリグリセリド	－	0.9% (1/110：40 週時)
血清鉄	2.8% (3/106：52 週時)	0.9% (1/110：40 週時)
トランスフェリン	1.0% (1/104：52 週時)	－
TSH	6.3% (1/16：追跡時)	－
fT4	0.9% (1/115：6、26 週時)	－

－：該当例なし
・ 割合の最大値は、治験薬投与開始後に 10 例以上のデータがある評価時（中止時を除く）から選定した。
・ BUN、Na^+、Ca^{2+}、リパーゼ、総蛋白、アルブミンは、臨床的に意義のある異常値は認められなかったため、本表に含めていない。
Source：5.3.5.1.1 PROUD-PV 試験総括報告書 表 14.3.6.1～14.3.6.26

なお、投与期間中に認められたグレード 3 以上の異常は、ALT 増加、AST 増加が P1101 群で各 2 件、GGT 増加がほとんどの評価時に両群で 1～4 件、40 週時に 5 件、ビリルビン増加が HU 群 7 件、低ナトリウム血症（グレード 4）が HU 群 1 件、高カリウム血症（グレード 4）が P1101 群 2 件、低カルシウム血症（グレード 4）が追跡時以外の各評価時に両群で 1～4 件、高カルシウム血症（グレード 4）が HU 群 3 件、リパーゼ増加（グレード 4）が HU 群 1 件、クレアチニン増加が P1101 群 1 件、トリグリセリド増加（グレード 4）が HU 群 1 件認められた。

CONTINUATION-PV 試験（海外第 IIIb 相）

治験薬投与開始後に 10 例以上のデータがある評価時での測定値（中央値）、ベースラインからの変化量（中央値）は、多くの血液生化学検査パラメータが両群で同程度であった（表 2.7.4-91）。両群で差異がみられたのは、BAT 群に比べて P1101 群の ALT、AST、GGT がベースラインから増加した。

表 2.7.4-91 各評価時の測定値（中央値）、ベースラインからの変化量（中央値）の範囲：血液生化学検査（CONTINUATION-PV 試験）

検査項目	P1101 群 (N=95) ベースライン時（中央値）	測定値*（中央値）	ベースラインからの変化量（中央値）	BAT群 (N=76) ベースライン時（中央値）	測定値*（中央値）	ベースラインからの変化量（中央値）
尿素 (mmol/L)	5.3	5.2～5.97	0.0～1.0	5.1	4.75～5.9	0.02～0.85
ALT (IU/L)	20.4	24～34.1	3.9～9	20.4	15.0～22.9	−1.9～2
AST (IU/L)	23	26～30.5	4～7	22	19.1～23.4	−1～3
GGT (IU/L)	26.7	31～43	6～14.6	25.5	21～30	−2.7～1.1
LDH (IU/L)	353	221.5～328.5	−94.9～−18	299.2	263.5～345	−39～75.5
総ビリルビン (µmol/L)	11.00	9.454～10.50	−0.692～0.40	10.15	10.00～13.50	−0.50～2.57
Na^+ (mmol/L)	140	140～141.2	−0.7～1.2	140	140～141	0～3.3
K^+ (mmol/L)	4.70	4.295～4.50	−0.30～0.01	4.50	4.30～4.60	−0.39～0.00
総カルシウム (mmol/L)	2.34	2.27～2.345	−0.05～0.05	2.38	2.30～2.37	−0.06～0.02
Ca^{2+} (mmol/L)	1.18	1.14～1.195	−0.06～0.015	1.195	1.185～1.21	−0.025～0.03
Cl^- (mmol/L)	103	102.6～104	−0.6～1	103	103～104	0～5
尿酸 (µmol/L)	308	311～336.5	−18～7	309.3	292～325	−18～20
血糖 (mmol/L)	5.051	4.93～5.58	0.00～0.80	5.05	5.195～5.606	0.02～0.49
ALP (IU/L)	87	80～94.4	−8～8.4	92	73.2～92	−12.2～0
アミラーゼ (IU/L)	59.28	58.0～71.0	−1.0～12.0	59.65	49.0～67.0	−8.4～0
リパーゼ (IU/L)	40.7	32.97～40.56	−3.0～2.0	35.0	25.1～40.0	−5.0～−0.7
クレアチニン (µmol/L)	76	74.6～82	−1.9～4	78	75.1～84.7	−1.4～10.0
総蛋白 (g/L)	69.7	72.0～77.85	2.0～7.8	71.0	71.0～73.6	0.0～3.3
アルブミン (g/L)	43.74	42.45～44.3	−1.0～0.4	43.61	44.5～48.5	0.0～2.42
コレステロール (mmol/L)	4.17	3.65～4.3	−0.41～0.14	4.41	4.46～5.04	−0.49～0.46
トリグリセリド (mmol/L)	1.26	1.08～1.40	−0.12～0.21	1.42	1.11～1.60	−0.11～0.14
血清鉄 (µmol/L)	5.05	9.30～14.62	1.75～7.79	5.53	12.70～18.25	3.25～12.2
トランスフェリン (g/L)	3.2	2.53～3.07	−0.59～−0.1	3.08	2.37～2.89	−0.52～−0.23
TSH (mIU/L)	1.60	1.48～2.42	−0.15～0.4	1.51	1.50～2.06	−0.1～0.39
fT4 (pmol/L)	15.32	14.543～15.70	−0.91～0.772	14.94	14.286～17.30	−0.50～0.129

*：投与開始後に 10 例以上のデータがある評価時（中止時を除く）
・ BUN は P110 群で 10 例以上のデータがないため、本表に含めていない。
Source：5.3.5.1.2-2 CONTINUATION-PV 試験総括報告書［36 ヵ月時］表 14.3.2.2.5.1～14.3.2.2.5.26

治験薬投与前後の血液生化学検査パラメータの推移を表 2.7.4-92 に示す。

表 2.7.4-92 血液生化学検査パラメータの推移（CONTINUATION-PV 試験）

検査項目	投与群	評価時	n	平均値 (SD)	中央値	最小 / 最大
尿素 (mmol/L)	P1101 群	ベースライン時 (Day 0)	83	5.39 (±1.567)	5.30	2.4 / 12.0
		36 ヵ月時	79	5.81 (±1.587)	5.90	3.3 / 10.4
		ベースラインからの変化量	78	0.43 (±1.452)	0.37	−2.9 / 4.2
	BAT 群	ベースライン時 (Day 0)	65	5.37 (±1.670)	5.10	1.7 / 10.3
		36 ヵ月時	62	6.16 (±2.025)	5.88	3.1 / 13.7
		ベースラインからの変化量	62	0.67 (±1.705)	0.62	−3.3 / 5.2

表 2.7.4-92 血液生化学検査パラメータの推移（CONTINUATION-PV 試験）（続き）

検査項目	投与群	評価時	n	平均値 (SD)	中央値	最小 / 最大
ALT (IU/L)	P1101 群	ベースライン時 (Day 0)	89	24.9 (±15.76)	20.4	8 / 127
		36 ヵ月時	83	37.1 (±23.94)	29.0	9 / 127
		ベースラインからの変化量	82	11.7 (±26.81)	6.0	−93 / 94
	BAT 群	ベースライン時 (Day 0)	70	22.8 (±11.83)	20.4	5 / 75
		36 ヵ月時	65	22.6 (±12.57)	19.0	5 / 64
		ベースラインからの変化量	65	−1.5 (±12.04)	−1.0	−51 / 35
AST (IU/L)	P1101 群	ベースライン時 (Day 0)	88	24.6 (±8.34)	23.0	9 / 65
		36 ヵ月時	83	33.0 (±15.86)	28.2	13 / 94
		ベースラインからの変化量	82	8.9 (±17.13)	6.0	−37 / 70
	BAT 群	ベースライン時 (Day 0)	71	23.8 (±9.15)	22.0	12 / 66
		36 ヵ月時	67	23.3 (±7.51)	21.6	10 / 49
		ベースラインからの変化量	67	−0.6 (±9.24)	1.0	−41 / 20
GGT (IU/L)	P1101 群	ベースライン時 (Day 0)	88	37.4 (±36.21)	26.7	9 / 212
		36 ヵ月時	83	71.9 (±95.70)	41.0	11 / 716
		ベースラインからの変化量	82	33.9 (±88.83)	14.6	−64 / 678
	BAT 群	ベースライン時 (Day 0)	70	34.8 (±34.72)	25.5	10 / 267
		36 ヵ月時	68	35.5 (±48.48)	26.0	9 / 399
		ベースラインからの変化量	68	0.4 (±23.44)	−1.0	−73 / 132
LDH (IU/L)	P1101 群	ベースライン時 (Day 0)	89	378.0 (±179.43)	353.0	132 / 965
		36 ヵ月時	82	290.0 (±142.85)	265.0	94 / 842
		ベースラインからの変化量	81	−92.4 (±146.75)	−63.0	−528 / 427
	BAT 群	ベースライン時 (Day 0)	68	338.8 (±131.58)	299.2	105 / 616
		36 ヵ月時	65	358.7 (±158.48)	328.0	145 / 955
		ベースラインからの変化量	63	24.8 (±141.85)	12.0	−378 / 481
総ビリルビン (μmol/L)	P1101 群	ベースライン時 (Day 0)	89	11.128 (±4.7358)	11.000	3.42 / 29.60
		36 ヵ月時	83	10.774 (±4.1021)	10.000	4.00 / 24.40
		ベースラインからの変化量	82	−0.620 (±3.8306)	−0.465	−10.90 / 9.80
	BAT 群	ベースライン時 (Day 0)	70	12.823 (±7.8587)	10.150	2.00 / 43.00
		36 ヵ月時	68	13.699 (±8.6319)	11.400	4.10 / 48.30
		ベースラインからの変化量	68	0.850 (±4.7481)	0.050	−12.40 / 17.06
Na^+ (mmol/L)	P1101 群	ベースライン時 (Day 0)	89	140.3 (±2.53)	140.0	135 / 148
		36 ヵ月時	83	141.0 (±3.12)	141.0	134 / 149
		ベースラインからの変化量	83	0.7 (±3.09)	0.9	−7 / 7
	BAT 群	ベースライン時 (Day 0)	70	139.5 (±3.23)	140.0	131 / 146
		36 ヵ月時	68	140.5 (±3.22)	140.0	132 / 149
		ベースラインからの変化量	68	0.9 (±3.90)	0.2	−7 / 11
K^+ (mmol/L)	P1101 群	ベースライン時 (Day 0)	88	4.656 (±0.5281)	4.700	3.40 / 6.40
		36 ヵ月時	82	4.396 (±0.4196)	4.395	3.62 / 5.32
		ベースラインからの変化量	82	−0.238 (±0.6349)	−0.290	−2.09 / 1.20
	BAT 群	ベースライン時 (Day 0)	69	4.646 (±0.5674)	4.500	3.43 / 5.87
		36 ヵ月時	66	4.501 (±0.3815)	4.500	3.60 / 5.63
		ベースラインからの変化量	66	−0.188 (±0.6062)	−0.170	−1.50 / 1.30
総カルシウム (mmol/L)	P1101 群	ベースライン時 (Day 0)	59	2.312 (±0.2355)	2.340	1.01 / 3.00
		36 ヵ月時	57	2.334 (±0.1201)	2.330	2.00 / 2.62
		ベースラインからの変化量	56	0.043 (±0.2217)	0.015	−0.32 / 1.37
	BAT 群	ベースライン時 (Day 0)	51	2.349 (±0.2518)	2.380	0.89 / 2.84
		36 ヵ月時	54	2.369 (±0.0985)	2.370	2.10 / 2.56
		ベースラインからの変化量	51	0.041 (±0.3300)	−0.010	−0.44 / 1.53
Ca^{2+} (mmol/L)	P1101 群	ベースライン時 (Day 0)	27	1.181 (±0.0922)	1.180	1.03 / 1.33
		36 ヵ月時	24	1.151 (±0.0805)	1.165	1.00 / 1.28
		ベースラインからの変化量	23	−0.023 (±0.0659)	−0.020	−0.14 / 0.13
	BAT 群	ベースライン時 (Day 0)	14	1.186 (±0.1030)	1.195	0.95 / 1.31
		36 ヵ月時	13	1.182 (±0.0722)	1.200	1.00 / 1.28
		ベースラインからの変化量	11	−0.024 (±0.0492)	−0.020	−0.11 / 0.05

表 2.7.4-92 血液生化学検査パラメータの推移（CONTINUATION-PV 試験）（続き）

検査項目	投与群	評価時	n	平均値 (SD)	中央値	最小 / 最大
Cl⁻ (mmol/L)	P1101 群	ベースライン時 (Day 0)	89	103.2 (±3.87)	103.0	86 / 116
		36 ヵ月時	83	103.6 (±2.62)	103.0	99 / 109
		ベースラインからの変化量	82	0.7 (±3.84)	0.0	−7 / 17
	BAT 群	ベースライン時 (Day 0)	69	102.4 (±4.26)	103.0	94 / 120
		36 ヵ月時	66	102.6 (±3.36)	103.0	94 / 110
		ベースラインからの変化量	65	0.3 (±4.91)	1.0	−17 / 11
尿酸 (μmol/L)	P1101 群	ベースライン時 (Day 0)	89	325.0 (±92.11)	308.0	120 / 588
		36 ヵ月時	83	334.0 (±85.56)	329.0	161 / 629
		ベースラインからの変化量	83	3.2 (±75.59)	−0.6	−241 / 215
	BAT 群	ベースライン時 (Day 0)	69	321.7 (±84.34)	309.3	112 / 547
		36 ヵ月時	68	320.8 (±85.17)	319.4	155 / 637
		ベースラインからの変化量	68	9.5 (±82.32)	14.0	−287 / 231
血糖 (mmol/L)	P1101 群	ベースライン時 (Day 0)	88	5.497 (±2.0244)	5.051	2.10 / 15.70
		36 ヵ月時	83	5.833 (±1.7242)	5.340	3.61 / 14.34
		ベースラインからの変化量	83	0.487 (±1.5547)	0.400	−6.00 / 7.08
	BAT 群	ベースライン時 (Day 0)	69	5.382 (±1.7311)	5.050	2.34 / 13.52
		36 ヵ月時	68	5.557 (±1.3865)	5.390	3.50 / 13.63
		ベースラインからの変化量	68	0.220 (±1.0665)	0.215	−4.20 / 3.80
ALP (IU/L)	P1101 群	ベースライン時 (Day 0)	89	99.6 (±52.81)	87.0	43 / 337
		36 ヵ月時	83	103.9 (±71.46)	84.0	29 / 556
		ベースラインからの変化量	83	1.5 (±54.43)	−1.0	−260 / 326
	BAT 群	ベースライン時 (Day 0)	69	119.0 (±72.26)	92.0	31 / 367
		36 ヵ月時	67	105.0 (±63.10)	85.0	27 / 332
		ベースラインからの変化量	67	−18.2 (±64.50)	−7.0	−240 / 157
アミラーゼ (IU/L)	P1101 群	ベースライン時 (Day 0)	89	63.98 (±31.706)	59.28	17.4 / 227.0
		36 ヵ月時	83	72.84 (±32.691)	71.00	18.0 / 241.0
		ベースラインからの変化量	83	10.37 (±20.618)	8.00	−92.0 / 87.0
	BAT 群	ベースライン時 (Day 0)	70	66.46 (±32.637)	59.65	18.0 / 199.0
		36 ヵ月時	66	62.35 (±27.876)	55.35	19.0 / 158.0
		ベースラインからの変化量	66	−3.86 (±18.954)	−2.25	−105.0 / 29.0
リパーゼ (IU/L)	P1101 群	ベースライン時 (Day 0)	85	50.86 (±55.033)	40.70	1.4 / 451.0
		36 ヵ月時	82	42.74 (±25.692)	34.50	6.2 / 145.5
		ベースラインからの変化量	82	−3.35 (±33.288)	0.30	−231.0 / 111.0
	BAT 群	ベースライン時 (Day 0)	67	45.81 (±41.561)	35.00	6.6 / 260.0
		36 ヵ月時	67	37.73 (±26.878)	33.00	3.0 / 198.0
		ベースラインからの変化量	67	−8.22 (±27.476)	−4.00	−167.0 / 46.0
クレアチニン (μmol/L)	P1101 群	ベースライン時 (Day 0)	89	78.1 (±19.15)	76.0	43 / 150
		36 ヵ月時	83	78.1 (±17.17)	77.0	42 / 135
		ベースラインからの変化量	83	0.6 (±11.34)	0.0	−25 / 31
	BAT 群	ベースライン時 (Day 0)	69	78.3 (±19.93)	78.0	43 / 145
		36 ヵ月時	68	81.8 (±19.01)	78.0	51 / 150
		ベースラインからの変化量	68	3.7 (±14.34)	3.8	−33 / 39
総蛋白 (g/L)	P1101 群	ベースライン時 (Day 0)	87	69.46 (±4.978)	69.70	57.0 / 83.0
		36 ヵ月時	82	77.75 (±6.871)	77.65	63.9 / 100.9
		ベースラインからの変化量	82	8.21 (±7.361)	7.70	−6.0 / 31.0
	BAT 群	ベースライン時 (Day 0)	69	70.95 (±5.455)	71.00	56.0 / 84.0
		36 ヵ月時	67	72.14 (±5.487)	72.00	61.4 / 88.0
		ベースラインからの変化量	67	1.18 (±5.884)	0.00	−14.0 / 20.0
アルブミン (g/L)	P1101 群	ベースライン時 (Day 0)	87	43.58 (±3.522)	43.74	32.0 / 51.0
		36 ヵ月時	81	43.50 (±3.406)	44.00	33.1 / 51.0
		ベースラインからの変化量	79	−0.05 (±4.158)	0.00	−11.3 / 15.0
	BAT 群	ベースライン時 (Day 0)	67	43.91 (±4.024)	43.61	35.0 / 54.5
		36 ヵ月時	67	45.05 (±3.130)	45.20	33.0 / 51.8
		ベースラインからの変化量	64	1.04 (±3.832)	0.70	−10.0 / 14.0

表 2.7.4-92 血液生化学検査パラメータの推移（CONTINUATION-PV 試験）（続き）

検査項目	投与群	評価時	n	平均値 (SD)	中央値	最小 / 最大
コレステロール (mmol/L)	P1101 群	ベースライン時 (Day 0)	86	4.22 (±1.113)	4.17	1.7 / 7.5
		36 ヵ月時	83	4.26 (±1.057)	4.21	1.6 / 6.4
		ベースラインからの変化量	83	0.05 (±1.035)	0.10	−3.1 / 2.6
	BAT 群	ベースライン時 (Day 0)	70	4.43 (±0.986)	4.41	2.0 / 7.3
		36 ヵ月時	68	4.66 (±0.974)	4.64	2.2 / 6.9
		ベースラインからの変化量	68	0.14 (±0.992)	0.36	−3.1 / 2.0
トリグリセリド (mmol/L)	P1101 群	ベースライン時 (Day 0)	85	1.38 (±0.639)	1.26	0.5 / 3.5
		36 ヵ月時	83	1.57 (±0.844)	1.40	0.5 / 6.4
		ベースラインからの変化量	83	0.11 (±0.877)	0.04	−2.4 / 4.2
	BAT 群	ベースライン時 (Day 0)	67	1.52 (±0.759)	1.42	0.4 / 3.8
		36 ヵ月時	68	1.56 (±0.838)	1.41	0.5 / 5.7
		ベースラインからの変化量	67	0.04 (±0.767)	0.14	−2.0 / 3.2
血清鉄 (µmol/L)	P1101 群	ベースライン時 (Day 0)	88	7.96 (±7.221)	5.05	1.6 / 43.4
		36 ヵ月時	82	14.37 (±4.868)	14.10	3.9 / 32.5
		ベースラインからの変化量	82	5.82 (±9.134)	6.94	−29.4 / 24.9
	BAT 群	ベースライン時 (Day 0)	68	8.44 (±7.703)	5.53	2.0 / 41.8
		36 ヵ月時	68	16.14 (±8.056)	16.00	2.6 / 38.3
		ベースラインからの変化量	67	6.82 (±11.275)	7.50	−21.9 / 32.1
トランスフェリン (g/L)	P1101 群	ベースライン時 (Day 0)	85	3.12 (±0.473)	3.20	1.7 / 4.1
		36 ヵ月時	82	2.70 (±0.495)	2.57	1.9 / 4.5
		ベースラインからの変化量	82	−0.42 (±0.575)	−0.50	−1.7 / 1.1
	BAT 群	ベースライン時 (Day 0)	67	3.13 (±0.653)	3.08	1.6 / 5.1
		36 ヵ月時	65	2.70 (±0.494)	2.60	1.8 / 4.1
		ベースラインからの変化量	64	−0.41 (±0.623)	−0.44	−1.4 / 1.2
TSH (mIU/L)	P1101 群	ベースライン時 (Day 0)	87	1.86 (±0.945)	1.60	0.5 / 5.5
		36 ヵ月時	83	2.36 (±3.659)	1.78	0.1 / 33.5
		ベースラインからの変化量	83	0.44 (±3.417)	0.16	−3.0 / 29.4
	BAT 群	ベースライン時 (Day 0)	68	1.76 (±1.087)	1.51	0.4 / 6.6
		36 ヵ月時	68	2.19 (±1.132)	2.03	0.0 / 6.6
		ベースラインからの変化量	67	0.40 (±0.677)	0.39	−0.8 / 2.0
fT4 (pmol/L)	P1101 群	ベースライン時 (Day 0)	87	15.165 (±2.6527)	15.320	9.50 / 22.65
		36 ヵ月時	82	14.994 (±3.1604)	14.750	6.76 / 24.90
		ベースラインからの変化量	82	−0.358 (±2.1354)	−0.457	−5.45 / 6.73
	BAT 群	ベースライン時 (Day 0)	68	15.237 (±3.0068)	14.940	8.61 / 21.84
		36 ヵ月時	68	15.249 (±2.8329)	15.094	10.33 / 25.20
		ベースラインからの変化量	67	0.069 (±2.2759)	−0.400	−6.77 / 7.40

・ BUN は P1101 群で 10 例以上のデータがないため、本表に含めていない。
Source：5.3.5.1.2-2 CONTINUATION-PV 試験総括報告書［36 ヵ月時］ 表 14.3.2.2.5.1～14.3.2.2.5.26

以下の血液生化学検査パラメータでは、臨床的に意義のある異常が単発的に認められた。

- いずれかの群で 1 評価時に最大 1 件の臨床的に意義のある異常：
  尿素、ビリルビン、Na^+、総カルシウム、Cl^-、ALP、アミラーゼ、リパーゼ、クレアチニン、総蛋白、アルブミン、コレステロール、fT4
- いずれかの群で 1 評価時に最大 2 件の臨床的に意義のある異常：
  LDH、K^+、尿酸、トリグリセリド、TSH、トランスフェリン
- いずれかの群で 1 評価時に最大 3 件の臨床的に意義のある異常：
  血糖

臨床的に意義のある血液生化学検査パラメータのほとんどの異常値は GGT、ALT、AST、血清鉄で認められ、いずれも異常値の割合（全評価時の最大値）は、BAT 群に比べて P1101 群で高か

った（表 2.7.4-93）。

表 2.7.4-93 臨床的に意義のある異常値を呈した症例の割合（全評価時の最大値）：血液生化学検査：（CONTINUATION-PV 試験）

検査項目	P1101 群 (N = 95)	BAT 群 (N = 76)
尿素	1.2% (1/81：27 ヵ月時)	1.5% (1/65：33 ヵ月時)
ALT	16.0% (4/25：48 ヵ月時)	2.2% (1/46：18 ヵ月時)
AST	7.7% (2/26：48 ヵ月時)	2.1% (1/47：18 ヵ月時)
GGT	15.4% (4/26：48 ヵ月時)	7.7% (1/13：51 ヵ月時)
LDH	3.8% (1/26：48 ヵ月時)	7.7% (1/13：51 ヵ月時)
総ビリルビン	－	1.5% (1/68：36 ヵ月時)
Na^+	2.4% (1/42：45 ヵ月時)	1.4% (1/70：30 ヵ月時)
K^+	1.2% (1/86：30 ヵ月時)	2.9% (2/69：33 ヵ月時)
総カルシウム	1.5% (1/66：12 ヵ月時)	－
Cl^-	1.1% (1/94：6 ヵ月時)	－
尿酸	3.8% (1/26：48 ヵ月時)	7.7% (1/13：51 ヵ月時)
血糖	3.8% (3/80：21 ヵ月時)	4.3% (1/23：48 ヵ月時)
ALP	1.3% (1/80：15 ヵ月時)	－
アミラーゼ	1.2% (1/83：27 ヵ月時)	2.7% (1/37：15 ヵ月時)
リパーゼ	3.8% (1/26：48 ヵ月時)	－
クレアチニン	1.2% (1/84：27 ヵ月時)	1.4% (1/70：33 ヵ月時)
総蛋白	－	1.4% (1/71：27 ヵ月時)
アルブミン	1.3% (1/77：15 ヵ月時)	－
コレステロール	1.8% (1/56：42 ヵ月時)	1.9% (1/54：21 ヵ月時)
トリグリセリド	1.2% (1/84：27 ヵ月時)	7.7% (1/13：51 ヵ月時)
血清鉄	7.7% (2/26：48 ヵ月時)	4.5% (1/22：48 ヵ月時)
トランスフェリン	2.7% (2/74：15 ヵ月時)	1.4% (1/72：27 ヵ月時)
TSH	2.5% (2/81：21 ヵ月時)	1.5% (1/68：36 ヵ月時)
fT4	1.2% (1/82：33 ヵ月時)	－

－：該当例なし
・　割合の最大値は、治験薬投与開始後に 10 例以上のデータがある評価時（中止時を除く）から選定した。
・　BUN、Ca^{2+}は臨床的に意義のある異常値は認められなかったため、本表に含めていない。
Source：5.3.5.1.2-2 CONTINUATION-PV 試験総括報告書［36 ヵ月時］表 14.3.2.2.5.1～14.3.2.2.5.26

PEN-PV 試験（海外第 III 相）5.3.5.2.3

ベースライン後に 10 例以上のデータがある評価時での測定値（中央値）、ベースラインからの変化量（中央値）の範囲は狭く、血液生化学検査パラメータに大きな変動は認められなかった（表 2.7.4-94）。

表 2.7.4-94 各評価時の測定値（中央値）、ベースラインからの変化量（中央値）の範囲：血液生化学検査（PEN-PV 試験）

	N = 36		
検査項目	ベースライン時（中央値）	測定値*（中央値）	ベースラインからの変化量（中央値）
尿素 (mmol/L)	5.1	5.2～5.63	−0.1～0.3
ALT (IU/L)	30	26.5～32	0～1.1
AST (IU/L)	27.2	26.9～30.5	−1.6～0.5
GGT (IU/L)	39.5	38～44.5	−0.5～1
LDH (IU/L)	319.7	305.9～330.2	−9.0～6.8
総ビリルビン (μmol/L)	10.36	9.00～9.65	−0.55～0.15

*：投与開始後に 10 例以上のデータがある評価時（中止時を除く）
・　10 例以上のデータがない BUN、ベースライン時のデータがない他の検査項目は、本表に含めていない。
Source：5.3.5.2.2.3 PEN-PV 試験総括報告書 表 14.3.7.1～14.3.7.7

治験薬投与前後の血液生化学検査パラメータの推移を表 2.7.4-95 に示す。

表 2.7.4-95 血液生化学検査パラメータの推移（PEN-PV 試験）

検査項目	評価時	n	平均値 (SD)	中央値	最小 / 最大
尿素 (mmol/L)	ベースライン時（0 週時）	33	5.43 (±1.768)	5.10	2.8 / 11.9
	試験終了時（12 週時）	34	5.49 (±1.492)	5.42	3.1 / 8.9
	ベースラインからの変化量	33	0.06 (±1.621)	0.20	−6.1 / 2.9
ALT (IU/L)	ベースライン時（0 週時）	36	38.4 (±29.82)	30.0	11 / 152
	試験終了時（12 週時）	36	41.8 (±33.55)	30.5	13 / 159
	ベースラインからの変化量	36	3.4 (±17.84)	1.1	−36 / 64
AST (IU/L)	ベースライン時（0 週時）	36	33.5 (±15.45)	27.2	16 / 76
	試験終了時（12 週時）	36	35.5 (±20.70)	30.5	10 / 110
	ベースラインからの変化量	36	1.9 (±11.62)	0.5	−20 / 34
GGT (IU/L)	ベースライン時（0 週時）	36	59.4 (±49.93)	39.5	13 / 250
	試験終了時（12 週時）	36	62.3 (±53.64)	44.5	12 / 223
	ベースラインからの変化量	36	2.9 (±21.41)	1.0	−37 / 97
LDH (IU/L)	ベースライン時（0 週時）	34	337.7 (±157.17)	319.7	112 / 734
	試験終了時（12 週時）	36	328.0 (±128.73)	324.0	153 / 674
	ベースラインからの変化量	34	−12.8 (±73.72)	6.8	−284 / 113
総ビリルビン (μmol/L)	ベースライン時（0 週時）	34	11.149 (±4.4321)	10.360	4.00 / 23.50
	試験終了時（12 週時）	36	10.338 (±4.3357)	9.250	2.20 / 20.90
	ベースラインからの変化量	34	−0.652 (±2.3634)	−0.310	−6.40 / 4.20

・ 10 例以上のデータがない BUN、ベースライン時のデータがない他の検査項目は、本表に含めていない。
Source：5.3.5.2.2.3 PEN-PV 試験総括報告書 表 14.3.7.1～14.3.7.7

臨床的に意義のある血液生化学検査パラメータの異常を呈した症例の割合（全評価時の最大値）は、ALT、GGT で高かった（表 2.7.4-96）。

表 2.7.4-96 臨床的に意義のある異常値を呈した症例の割合（全評価時の最大値）：血液生化学検査：（PEN-PV 試験）

検査項目	N = 36
ALT	8.3%（3/36［8、12 週時］）
AST	5.6%（2/36［8、12 週時］）
GGT	13.9%（5/36［0、2、8、12 週時］）

・ 割合の最大値は、治験薬投与開始後に 10 例以上のデータがある評価時（中止時を除く）から選定した。
・ 10 例以上のデータがない BUN、ベースライン時のデータがない検査項目、又は臨床的に意義のある異常値が認められなかった検査項目は、本表に含めていない。
Source：5.3.5.2.2.3 PEN-PV 試験総括報告書 表 14.3.7.1～表 14.3.7.7

2.7.4.3.3 尿検査

A19-201 試験（国内第Ⅱ相）5.3.5.2.1

臨床的に意義のある尿 pH、尿蛋白、尿糖、尿-亜硝酸の異常は認められなかった。臨床的に意義のある尿中 β_2 ミクログロブリンの異常高値が、52 週時に 7 例（25.9%）に認められ、早期中止した 2 例中 1 例（50.0%）に認められた。尿中 β_2 ミクログロブリン増加の TEAE は 8 例（27.6%）に発現し、6 例（20.7%）が「治験薬との関連あり」と評価された。

膀胱炎の結果、臨床的に意義のある尿-赤血球、尿-白血球の異常が 32 週時に 1 例認められたが、「治験薬との関連なし」と評価された。

尿検査パラメータのシフトテーブルを表 2.7.4-97 に示す。

表 2.7.4-97 尿検査パラメータのシフトテーブル（A19-201 試験）

検査項目	ベースライン時 (Day 0)	投与終了時 (52 週時) n = 27		
		異常低値	正常	異常高値
尿中 β_2 ミクログロブリン	異常低値	0	0	0
	正常	0	12 (44.4%)	12 (44.4%)
	異常高値	0	0	3 (11.1%)
尿 pH	異常低値	0	0	0
	正常	0	26 (96.3%)	1 (3.7%)
	異常高値	0	0	0
検査項目	ベースライン時 (Day 0)	投与終了時 (52 週時) n = 27		
		正常	異常 (臨床的意義なし)	異常 (臨床的意義あり)
尿蛋白	正常	23 (85.2%)	3 (11.1%)	0
	異常（臨床的意義なし）	0	1 (3.7%)	0
	異常（臨床的意義あり）	0	0	0
尿糖	正常	27 (100.0%)	0	0
	異常（臨床的意義なし）	0	0	0
	異常（臨床的意義あり）	0	0	0
尿-亜硝酸	正常	27 (100.0%)	0	0
	異常（臨床的意義なし）	0	0	0
	異常（臨床的意義あり）	0	0	0
尿-赤血球	正常	25 (92.6%)	1 (3.7%)	0
	異常（臨床的意義なし）	1 (3.7%)	0	0
	異常（臨床的意義あり）	0	0	0
尿-白血球	正常	23 (85.2%)	0	0
	異常（臨床的意義なし）	2 (7.4%)	2 (7.4%)	0
	異常（臨床的意義あり）	0	0	0

Source： 5.3.5.2-1 A19-201 試験総括報告書 表 14.3.2.3.4

PROUD-PV 試験（海外第 Ⅲ 相）5.3.5.1.1

臨床的に意義のある尿 pH 異常は認められず、ベースラインからの変動（中央値）はなかった。

臨床的に意義のある尿蛋白、尿-亜硝酸、尿-赤血球、尿-白血球の異常は、両群で数件認められた。臨床的に意義のある尿糖異常は P1101 群のみに認められた。

治験薬投与前後の尿検査パラメータのシフトテーブルを表 2.7.4-98 に示す。

表 2.7.4-98 尿検査パラメータのシフトテーブル（PROUD-PV 試験）

検査項目	ベースライン時	P1101 群 (N = 127) 投与終了時 (52 週時) 陰性	P1101 群 (N = 127) 投与終了時 (52 週時) 陽性	P1101 群 (N = 127) 投与終了時 (52 週時) 未測定	HU 群 (N = 127) 投与終了時 (52 週時) 陰性	HU 群 (N = 127) 投与終了時 (52 週時) 陽性	HU 群 (N = 127) 投与終了時 (52 週時) 未測定
尿蛋白	陰性	111 (43.7%)	1 (0.4%)	10 (3.9%)	103 (40.6%)	6 (2.4%)	9 (3.5%)
	陽性	1 (0.4%)	2 (0.8%)	–	4 (1.6%)	–	1 (0.4%)
	未測定	1 (0.4%)	–	1 (0.4%)	4 (1.6%)	–	–
尿糖	陰性	113 (44.5%)	–	10 (3.9%)	111 (43.7%)	–	10 (3.9%)
	陽性	2 (0.8%)	–	–	1 (0.4%)	1 (0.4%)	–
	未測定	1 (0.4%)	–	1 (0.4%)	4 (1.6%)	–	–
尿-亜硝酸	陰性	113 (44.5%)	–	10 (3.9%)	111 (43.7%)	–	10 (3.9%)
	陽性	1 (0.4%)	1 (0.4%)	–	1 (0.4%)	–	–
	未測定	1 (0.4%)	–	1 (0.4%)	5 (2.0%)	–	–
尿-赤血球	陰性	107 (42.1%)	2 (0.8%)	10 (3.9%)	99 (39.0%)	6 (2.4%)	10 (3.9%)
	陽性	2 (0.8%)	4 (1.6%)	–	6 (2.4%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)
	未測定	1 (0.4%)	–	1 (0.4%)	4 (1.6%)	–	–
尿-白血球	陰性	104 (40.9%)	–	10 (3.9%)	94 (37.0%)	7 (2.8%)	7 (2.8%)
	陽性	8 (3.1%)	3 (1.2%)	–	7 (2.8%)	4 (1.6%)	4 (1.6%)
	未測定	1 (0.4%)	–	1 (0.4%)	4 (1.6%)	–	–

Source： 5.3.5.1.1 PROUD-PV試験総括報告書 表 14.3.10.2～14.3.10.6

また、尿中β_2ミクログロブリン陽性例の割合は、P1101 群で 2.8%～5.4%、HU群で 0.9%～2.4%の範囲にあった。

CONTINUATION-PV 試験（海外第 IIIb 相）

治験薬投与前後の尿検査パラメータの推移を表 2.7.4-99 に示す。

表 2.7.4-99 治験薬投与前後の尿検査パラメータの推移（CONTINUATION-PV 試験）

検査項目	判定	P1101 群 (N = 95)		BAT 群 (N = 76)	
		ベースライン時 (Day 0)	36 ヵ月時	ベースライン時 (Day 0)	36 ヵ月時
尿蛋白	n	92	82	73	68
	陰性	89 (96.7%)	69 (84.1%)	70 (95.9%)	60 (88.2%)
	陽性	3 (3.3%)	13 (15.9%)	3 (4.1%)	8 (11.8%)
尿糖	n	92	82	73	68
	陰性	90 (97.8%)	82 (100%)	71 (97.3%)	67 (98.5%)
	陽性	2 (2.2%)	0	2 (2.7%)	1 (1.5%)
尿-亜硝酸	n	92	82	72	68
	陰性	91 (98.9%)	81 (98.8%)	71 (98.6%)	68 (100%)
	陽性	1 (1.1%)	1 (1.2%)	1 (1.4%)	0
尿-赤血球	n	92	82	73	68
	陰性	87 (94.6%)	77 (93.9%)	67 (91.8%)	62 (91.2%)
	陽性	5 (5.4%)	5 (6.1%)	6 (8.2%)	6 (8.8%)
尿-白血球	n	92	82	73	68
	陰性	83 (90.2%)	65 (79.3%)	64 (87.7%)	59 (86.8%)
	陽性	9 (9.8%)	17 (20.7%)	9 (12.3%)	9 (13.2%)

Source：5.3.5.1.2-2 CONTINUATION-PV 試験総括報告書［36 ヵ月時］表 14.3.2.2.9.2～14.3.2.2.9.6

臨床的に意義のある尿検査パラメータの異常は、両群ともに各評価時に最大 1 又は 2 件であった（表 2.7.4-100）。

表 2.7.4-100 臨床的に意義のある異常値を呈した症例の割合（全評価時の最大値）：尿検査（CONTINUATION-PV 試験）

検査項目	P1101 群 (N = 95)	BAT 群 (N = 76)
尿蛋白	2.5% (2/80：15 ヵ月時)	1.4% (1/74：6 ヵ月時)
尿糖	1.1% (1/91：36 週時)	4.3% (1/23：48 ヵ月時)
尿-亜硝酸	3.8% (1/26：48 ヵ月時)	－
尿-赤血球	1.4% (1/72：18 ヵ月時)	2.8% (2/71：33 ヵ月時)
尿-白血球	3.8% (1/26：48 ヵ月時)	－
尿中 β_2 ミクログロブリン	1.5% (1/67：12 ヵ月時)	－

－：該当例なし
・　投与開始後に 10 例以上のデータがある評価時（中止時を除く）
Source：5.3.5.1.2-2 CONTINUATION-PV 試験総括報告書［36 ヵ月時］表 14.3.2.2.9.2～14.3.2.2.9.7

PEN-PV 試験（海外第 III 相）5.3.5.2.3

ベースライン時の陰性例が試験終了時（12 週時）に陽性例にシフトしたのは、尿蛋白、尿糖で各 1 例、尿-赤血球で 4 例、尿-白血球で 3 例に認められた（表 2.7.4-101）。

全般的に懸念が生じる尿検査結果はなかったが、臨床的に意義のある尿蛋白、尿-赤血球の異常所見が、試験終了時（12 週時）に 1 例で各 1 件認められた。

表 2.7.4-101 尿検査パラメータのシフトテーブル（PEN-PV 試験）

検査項目	ベースライン時	N = 36 試験終了時（12 週時） 陰性	陽性	欠測
尿蛋白	陰性	30 (83.3%)	1 (2.8%)	1 (2.8%)
	陽性	－	2 (5.6%)	－
	欠測	1 (2.8%)	－	1 (2.8%)
尿糖	陰性	32 (88.9%)	1 (2.8%)	1 (2.8%)
	陽性	－	－	－
	欠測	1 (2.8%)	－	1 (2.8%)
尿-亜硝酸	陰性	33 (91.7%)	－	1 (2.8%)
	陽性	－	－	－
	欠測	1 (2.8%)	－	1 (2.8%)
尿-赤血球	陰性	28 (77.8%)	4 (11.1%)	1 (2.8%)
	陽性	－	1 (2.8%)	－
	欠測	1 (2.8%)	－	1 (2.8%)
尿-白血球	陰性	30 (83.3%)	3 (8.3%)	1 (2.8%)
	陽性	－	－	－
	欠測	1 (2.8%)	－	1 (2.8%)

－：該当例なし
Source：5.3.5.2.2.3 PEN-PV試験総括報告書 表 14.3.9.2～14.3.9.6

2.7.4.3.4 凝固検査

A19-201 試験（国内第 II 相）5.3.5.2.1

治験薬投与開始後の評価時（早期中止時、追跡時を除く）での凝固検査パラメータの測定値（中央値）、ベースラインからの変化量（中央値）の結果、P1101 の投与により aPTT、PT-INR がわずかに減少した（表 2.7.4-102）。

治験薬投与前後の凝固検査パラメータの推移を表 2.7.4-103 に示す。

表 2.7.4-102 各評価時の測定値（中央値）、ベースラインからの変化量（中央値）の範囲：凝固検査（A19-201 試験）

	N = 29		
検査項目	ベースライン（中央値）	測定値*（中央値）	ベースラインからの変化量（中央値）
aPTT (秒)	38.2	35.7～37.4	−1.7～−0.4
フィブリノーゲン (g/L)	254	260～273	2～26
PT-INR	1.10	0.99～1.04	−0.09～−0.03

*：投与開始後に 10 例以上のデータがある評価時（中止時を除く）
Source： 5.3.5.2-1 A19-201 試験総括報告書 表 14.3.2.1.3

表 2.7.4-103 凝固検査パラメータの推移（A19-201 試験）

検査項目	評価時	n	平均値 (SD)	中央値	最小 / 最大
aPTT (秒)	ベースライン時 (Day 0)	29	38.96 (±8.347)	38.20	28.3 / 57.6
	投与終了時 (52 週時)	27	37.07 (±5.992)	35.70	28.1 / 47.2
	ベースラインからの変化量	27	−2.26 (±4.488)	−1.70	−10.4 / 5.3
フィブリノーゲン (g/L)	ベースライン時 (Day 0)	29	269.2 (±57.49)	254.0	174 / 407
	投与終了時 (52 週時)	27	280.8 (±53.05)	260.0	188 / 389
	ベースラインからの変化量	27	13.4 (±41.89)	26.0	−72 / 104
PT-INR	ベースライン時 (Day 0)	29	1.097 (±0.1160)	1.100	0.93 / 1.37
	投与終了時 (52 週時)	27	1.010 (±0.0730)	0.990	0.90 / 1.21
	ベースラインからの変化量	27	−0.094 (±0.0691)	−0.090	−0.25 / 0.01

Source： 5.3.5.2-1 A19-201 試験総括報告書 表 14.3.2.1.3

臨床的に意義のある凝固パラメータの異常を呈した症例の割合（全評価時の最大値）は、12 週時の aPTT、PT-INR の 6.9%であった（表 2.7.4-104）。

表 2.7.4-104 臨床的に意義のある異常値を呈した症例の割合（全評価時の最大値）：凝固検査（A19-201 試験）

検査項目	N = 29
aPTT	6.9% (2/29：12 週時)
PT-INR	6.9% (2/29：12 週時)

- 割合の最大値は、治験薬投与開始後に 10 例以上のデータがある評価時（中止時を除く）から選定した。
- フィブリノーゲンは臨床的に意義のある異常値は認められなかったため、本表に含めていない。

Source： 5.3.5.2-1 A19-201 試験総括報告書 表 14.3.2.2.3

PEGINVERA 試験（海外第 I／II 相）5.3.5.2.2

治験薬投与開始後に 10 例以上のデータがある評価時での測定値（中央値）、ベースラインからの変化量（中央値）の結果、P1101 の投与により aPTT が減少した（表 2.7.4-105）。

また、臨床的に意義のある凝固検査パラメータの異常値は認められなかった。

治験薬投与前後の凝固検査パラメータの推移を表 2.7.4-106 に示す。

表 2.7.4-105 各評価時の測定値（中央値）、ベースラインからの変化量（中央値）の範囲：凝固検査（PEGINVERA 試験）

検査項目	N = 51		
	ベースライン（中央値［SCR 時］）	測定値*（中央値）	ベースラインからの変化量（中央値）
aPTT (秒)	35.2	31.0～35.5	−3.85～−0.4
フィブリノーゲン (g/L)	2.93	2.685～3.39	−0.05～0.68

*：投与開始後に 10 例以上のデータがある評価時（中止時を除く）
・ PTT は投与開始後のデータが 10 例未満のため本表に含めていない。
Source：5.3.5.2.2 PEGINVERA 試験総括報告書表 14.3.9.2, 14.3.9.3

表 2.7.4-106 凝固検査パラメータの推移（PEGINVERA 試験）

検査項目	評価時	n	平均値 (SD)	中央値	最小 / 最大
aPTT (秒)	SCR 時	39	35.31 (±6.352)	35.20	24.0 / 57.0
	投与終了時	19	33.43 (±7.009)	32.10	24.0 / 45.8
	ベースラインからの変化量	18	−1.89 (±5.369)	−2.50	−11.9 / 8.0
フィブリノーゲン (g/L)	SCR 時	50	2.873 (±0.6713)	2.930	1.10 / 4.66
	投与終了時	25	3.058 (±0.6193)	3.060	1.90 / 4.27
	ベースラインからの変化量	24	0.346 (±0.5181)	0.205	−0.53 / 1.32

・ PTT は投与開始後のデータが 10 例未満のため本表に含めていない。
Source：5.3.5.2.2 PEGINVERA 試験総括報告書表 14.3.9.2, 14.3.9.3

PROUD-PV 試験（海外第 III 相）5.3.5.1.1

治験薬投与開始後に 10 例以上のデータがある評価時での測定値（中央値）、ベースラインからの変化量（中央値）は、両群で同程度であった（表 2.7.4-107）。

臨床的に意義のある凝固検査パラメータの異常所見は PTT、aPTT では認められず、フィブリノーゲンの異常所見が HU 群 2 件のみ認められた。

治験薬投与前後の凝固検査パラメータの推移を表 2.7.4-108 に示す。

表 2.7.4-107 各評価時の測定値（中央値）、ベースラインからの変化量（中央値）の範囲：凝固検査（PROUD-PV 試験）

検査項目	P1101 群 (N＝127)			HU 群 (N＝127)		
	ベースライン［SCR時］（中央値）	測定値*（中央値）	ベースラインからの変化量（中央値）	ベースライン［SCR時］（中央値）	測定値*（中央値）	ベースラインからの変化量（中央値）
PTT (秒)	18.7	14.6～34.0	−1.0～−0.25	26.0	24.0～28.5	−2.0～−0.3
aPTT (秒)	33.5	31.6～33.15	−4.55～−1.15	34.0	31.35～33.2	−2.3～−1.85
フィブリノーゲン (g/L)	2.97	2.895～3.535	0.00～0.47	2.90	2.85～3.095	0.00～0.10

*：投与開始後に 10 例以上のデータがある評価時（中止時を除く）
Source：5.3.5.1.1 PROUD-PV 試験総括報告書 表 14.3.7.1, 14.3.7.3, 14.3.7.5

表 2.7.4-108 凝固検査パラメータの推移（PROUD-PV 試験）

検査項目	投与群	評価時	n	平均値 (SD)	中央値	最小 / 最大
PTT (秒)	P1101 群	SCR 時	15	25.51 (±13.389)	18.70	13.1 / 55.0
		投与終了時 (52 週時)	6	18.70 (±6.085)	17.20	13.6 / 29.0
		ベースラインからの変化量	6	0.32 (±2.908)	−0.25	−2.7 / 5.8
	HU 群	SCR 時	13	28.90 (±12.273)	26.00	12.5 / 45.3
		投与終了時 (52 週時)	11	27.33 (±10.638)	24.00	12.4 / 45.6
		ベースラインからの変化量	10	−1.13 (±2.806)	−0.40	−6.2 / 2.4
aPTT (秒)	P1101 群	SCR 時	120	35.22 (±8.008)	33.50	15.5 / 58.5
		投与終了時 (52 週時)	101	32.98 (±8.215)	31.60	14.4 / 79.9
		ベースラインからの変化量	100	−2.32 (±6.636)	−1.95	−25.1 / 22.6
	HU 群	SCR 時	115	35.37 (±8.310)	34.00	17.9 / 83.0
		投与終了時 (52 週時)	104	32.02 (±5.754)	31.85	14.6 / 52.3
		ベースラインからの変化量	100	−3.55 (±8.186)	−2.10	−46.0 / 15.1
フィブリノーゲン (g/L)	P1101 群	SCR 時	125	3.074 (±0.8498)	2.970	1.40 / 6.28
		投与終了時 (52 週時)	104	3.291 (±0.8850)	3.185	1.72 / 6.20
		ベースラインからの変化量	102	0.223 (±1.0123)	0.265	−3.40 / 3.00
	HU 群	SCR 時	124	3.106 (±0.9886)	2.900	1.60 / 7.75
		投与終了時 (52 週時)	109	3.193 (±0.9232)	3.000	0.90 / 7.30
		ベースラインからの変化量	107	0.068 (±0.9382)	0.100	−4.44 / 2.45

Source：5.3.5.1.1 PROUD-PV 試験総括報告書 表 14.3.7.1, 14.3.7.3, 14.3.7.5

CONTINUATION-PV 試験（海外第 IIIb 相）

治験薬投与開始後に 10 例以上のデータがある評価時での測定値（中央値）、ベースラインからの変化量（中央値）は、両群で同程度であった（表 2.7.4-109）。

臨床的に意義のある凝固検査パラメータの異常値は、3 ヵ月時に BAT 群 1 例（1.4%）にフィブリノーゲンの異常所見が認められたのみであり、凝固検査の測定値で懸念が生じる項目はなかった。

治験薬投与前後の凝固検査パラメータの推移を表 2.7.4-110 に示す。

表 2.7.4-109 各評価時の測定値（中央値）、ベースラインからの変化量（中央値）の範囲：凝固検査（CONTINUATION-PV 試験）

検査項目	P1101 群 (N=95) ベースライン［SCR時］（中央値）	P1101 群 (N=95) 測定値*（中央値）	P1101 群 (N=95) ベースラインからの変化量（中央値）	BAT群 (N=76) ベースライン［SCR時］（中央値）	BAT群 (N=76) 測定値*（中央値）	BAT群 (N=76) ベースラインからの変化量（中央値）
aPTT(秒)	33.75	29.55～33.65	−4.6～−1.1	35.2	31.15～33.0	−5.85～−1.55
フィブリノーゲン(g/L)	2.99	3.08～3.42	0.16～0.56	2.895	2.772～3.115	−0.23～0.20

*：投与開始後に 10 例以上のデータがある評価時（中止時を除く）
・ PTT はデータが 10 例未満のため、本表に含めていない。
Source：5.3.5.1.2-2 CONTINUATION-PV 試験総括報告書［36 ヵ月時］表 14.3.2.2.6.1, 14.3.2.2.6.3, 14.3.2.2.6.5

表 2.7.4-110 凝固検査パラメータの推移（CONTINUATION-PV 試験）

検査項目	投与群	評価時	n	平均値 (SD)	中央値	最小 / 最大
aPTT (秒)	P1101 群	SCR 時	90	35.39 (±7.703)	33.75	22.9 / 58.5
		36 ヵ月時	82	31.76 (±6.924)	30.10	20.2 / 63.5
		ベースラインからの変化量	79	−3.76 (±8.372)	−4.20	−26.3 / 24.3
	BAT 群	SCR 時	69	36.74 (±8.743)	35.20	25.5 / 83.0
		36 ヵ月時	67	32.55 (±4.298)	32.00	25.8 / 45.6
		ベースラインからの変化量	61	−3.80 (±7.698)	−2.00	−40.0 / 8.4
フィブリノーゲン (g/L)	P1101 群	SCR 時	93	3.076 (±0.8736)	2.990	1.40 / 6.28
		36 ヵ月時	82	3.322 (±0.7279)	3.290	1.75 / 5.30
		ベースラインからの変化量	81	0.225 (±0.9729)	0.350	−2.80 / 2.60
	BAT 群	SCR 時	74	3.106 (±1.0431)	2.895	1.87 / 7.75
		36 ヵ月時	68	3.152 (±0.7777)	3.100	1.84 / 5.90
		ベースラインからの変化量	66	0.119 (±0.8905)	0.200	−4.65 / 1.74

・ PTT はデータが 10 例未満のため、本表に含めていない。
Source：5.3.5.1.2-2 CONTINUATION-PV 試験総括報告書［36 ヵ月時］表 14.3.2.2.6.1, 14.3.2.2.6.3, 14.3.2.2.6.5

PEN-PV 試験（海外第 III 相）5.3.5.2.3

治験薬投与前後の凝固検査パラメータの測定値（中央値）に大きな変動は認められなかった（表 2.7.4-111）。また、臨床的に意義のある凝固検査パラメータの異常値は認められなかった。

表 2.7.4-111 凝固検査パラメータの推移（PEN-PV 試験）

検査項目	評価時	n	平均値 (SD)	中央値	最小 / 最大
aPTT (秒)	ベースライン時（0 週時）	35	32.46 (±5.924)	30.80	23.0 / 44.6
	試験終了時（12 週時）	35	32.95 (±7.186)	31.60	24.5 / 59.9
	ベースラインからの変化量	34	0.63 (±4.976)	−0.10	−8.0 / 23.0
フィブリノーゲン (g/L)	ベースライン時（0 週時）	35	3.242 (±0.9525)	3.290	0.60 / 5.60
	試験終了時（12 週時）	35	3.250 (±0.7497)	3.340	1.90 / 4.37
	ベースラインからの変化量	34	−0.002 (±1.1292)	−0.035	−3.70 / 3.40

・ PTT は P1101 群のデータが 10 例未満のため、本表に含めていない。
Source：5.3.5.2.2.3 PEN-PV 試験総括報告書 表 14.3.8.1～14.3.8.3

2.7.4.3.5 免疫学的検査

A19-201 試験（国内第 II 相）5.3.5.2.1

試験期間中の P1101 抗薬物抗体（ADA）陽性は、29 例中 3 例（10.3%）に認められ、試験終了時には陰性であった（5.3.5.2-1 A19-201 試験総括報告書 一覧表 16.2.8.7）。試験期間中のペグ ADA 陽性は 8 例認められ、試験終了時も陽性であったのは 2 例であった（5.3.5.2-1 A19-201 試験総括報告書 一覧表 16.2.8.7）。

PEGINVERA 試験（海外第 I／II 相）5.3.5.2.2

SCR 時に、抗核抗体陽性が 51 例中 7 例（13.7%）に認められ、10 例以上のデータがある評価時での陽性例の割合は、8.6%～40.0%の範囲にあった。

10 例以上のデータがある評価時では、Coombs 試験のほとんどの結果は陰性であった。ベースライン（SCR 時）の陽性例はなく、陰性が 46 例（90.2%）、欠測が 5 例（9.8%）であり、10 例以上のデータがある評価時での陽性例の割合は 0.0%～15.8%の範囲にあった。

10 例以上の TgAb データがある評価時ではベースライン（中央値 18.1 U/mL［SCR 時］）からの変動はなく、95%信頼区間（CI）は重なっていた。

10 例以上の TPOAb データがある評価時ではベースライン（中央値 10.0 U/mL［SCR 時］）からの変動はなく、95%CI は重なっていた。

PROUD-PV 試験（海外第 III 相）5.3.5.1.1

臨床的に意義のある免疫学的検査パラメータの異常は、ANA 陽性が P1101 群 2 件（26、40 週時に各 1 件）、TgAb 陽性が P1101 群 1 例（12 週時から投与終了時まで）、TPOAb 陽性が HU 群で 1 例（20 週時、投与終了時に各 1 件）又は 2 例（追跡時）認められた。

また、中和抗体陽性例は HU 群のみ 1 例に認められた。

治験薬投与前後の免疫学的検査パラメータの推移を表 2.7.4-112 に示す。

表 2.7.4-112 免疫学的検査パラメータの推移（PROUD-PV 試験）

検査項目	判定	P1101 群 (N = 127)		HU 群 (N = 127)	
		SCR 時	投与終了時（52 週時）	SCR 時	投与終了時（52 週時）
ANA	n/欠測	127 / 1	106 / 3	127 / 0	111 / 3
	陰性	104 (81.9%)	77 (72.6%)	102 (80.3%)	85 (76.6%)
	陽性	22 (17.3%)	26 (24.5%)	25 (19.7%)	23 (20.7%)
TgAb	n/欠測	127 / 1	106 / 1	127 / 1	111 / 5
	陰性	126 (99.2%)	97 (91.5%)	125 (98.4%)	104 (93.7%)
	陽性	0	8 (7.5%)	1 (0.8%)	2 (1.8%)
TPOAb	n/欠測	127 / 1	106 / 1	127 / 0	111 / 6
	陰性	126 (99.2%)	98 (92.5%)	123 (96.9%)	104 (93.7%)
	陽性	0	7 (6.6%)	4 (3.1%)	1 (0.9%)
中和抗体	n/欠測	127 / 1	106 / 5	127 / 3	111 / 10
	陰性	126 (99.2%)	101 (95.3%)	123 (96.9%)	100 (90.1%)
	陽性	0	0	1 (0.8%)	1 (0.9%)

Source： 5.3.5.1.1 PROUD-PV 試験総括報告書 表 14.3.8.1～14.3.8.3, 14.3.9

CONTINUATION-PV 試験（海外第 IIIb 相）

SCR 時、36 ヵ月時の免疫学的検査パラメータの推移を表 2.7.4-113 に示す。

表 2.7.4-113 免疫学的検査パラメータの推移（CONTINUATION-PV 試験）

検査項目	判定	P1101 群 (N = 95)		BAT 群 (N = 76)	
		SCR 時	36 ヵ月時	SCR 時	36 ヵ月時
ANA	n/欠測	95 / 0	80 / 3	76 / 0	41 / 27
	陰性	81 (85.3%)	55 (68.8%)	62 (81.6%)	30 (73.2%)
	陽性	14 (14.7%)	25 (31.3%)	14 (18.4%)	11 (26.8%)
TgAb	n/欠測	94 / 1	79 / 4	75 / 1	40 / 28
	陰性	94 (100%)	74 (93.7%)	74 (98.7%)	40 (100%)
	陽性	0	5 (6.3%)	1 (1.3%)	0
TPOAb	n/欠測	95 / 0	81 / 2	76 / 0	40 / 28
	陰性	95 (100%)	76 (93.8%)	74 (97.4%)	38 (95.0%)
	陽性	0	5 (6.2%)	2 (2.6%)	2 (5.0%)
中和抗体	n/欠測	94 / 1	74 / 9	74 / 2	0 / 70
	陽性	0	0	0	—

－：該当例なし
Source：5.3.5.1.2-2 CONTINUATION-PV 試験総括報告書［36 ヵ月時］表 14.3.2.2.8.1～14.3.2.2.8.3, 14.3.2.2.16.2

臨床的に意義のある免疫学的検査パラメータの陽性例の割合（全評価時の最大値）は、BAT 群に比べて P1101 群で高い傾向にあった（表 2.7.4-114）。

臨床的に意義のある ANA 異常は、P1101 群で 6、9、33、39 ヵ月時、試験終了時に各 1 例、48 ヵ月時に 2 例、BAT 群で 36、45 ヵ月時に各 1 例に認められた。

臨床的に意義のある TgAb 異常は P1101 群のみ、いくつかの評価時で 1～3 例認められた。

なお、中和抗体陽性例が P1101 群で 42 ヵ月時に 1 例のみ認められた。

表 2.7.4-114 臨床的に意義のある異常を呈した症例の割合（全評価時の最大値）：免疫学的検査（CONTINUATION-PV 試験）

検査項目	P1101 群 (N = 95)	BAT 群 (N = 76)
ANA	8.0% (2/25：48 ヵ月時)	3.7% (1/27：45 ヵ月時)
TgAb	3.7% (3/81：27、30 ヵ月時)	—
TPOAb	3.7% (3/82：33 ヵ月時)	1.4% (1/73：12 ヵ月時)
中和抗体	2.2% (1/45：42 ヵ月時)	—

－：該当例なし
・　投与開始後に 10 例以上のデータがある評価時（中止時を除く）
Source：5.3.5.1.2-2 CONTINUATION-PV 試験総括報告書［36 ヵ月時］表 14.3.2.2.8.1～14.3.2.2.8.3, 14.3.2.2.16.2

PEN-PV 試験（海外第 III 相）5.3.5.2.3

臨床的に意義のある TgAb 陽性が 1 例に 2 件（ベースライン時、12 週時）認められたが、免疫学的検査パラメータで懸念が生じる項目はなかった。

2.7.4.3.6　　臨床的に意義のある臨床検査値異常

A19-201 試験（国内第 II 相）5.3.5.2.1

臨床的に意義のある臨床検査値異常（以下、MedDRA SOC「臨床検査」又は「血液およびリンパ系障害」に分類した TEAE）のうち、重篤な異常、投与中断に至った異常、試験中止に至った異常は認められなかった。減量に至った臨床的に意義のある臨床検査値異常は 3 件認められ、好中球減少症、ALT 増加、AST 増加が各 1 例（3.4%）に認められた。.

PEGINVERA 試験（海外第 I／II 相）5.3.5.2.2

減量に至った臨床的に意義のある臨床検査値異常（以下、MedDRA SOC「臨床検査」に分類した TEAE）は 10 例に 16 件認められ、その内訳は GGT 増加 3 例（5.9%）、血小板数減少、トランスアミナーゼ上昇が各 2 例（3.9%）、ALT 増加、抗甲状腺抗体陽性、ANA 陽性、AST 増加、TSH 増加、HGB 減少、肝酵素値上昇が各 1 例（2.0%）であった。

投与中断に至った臨床的に意義のある臨床検査値異常は 7 例に 13 件認められ、抗甲状腺抗体陽性、ANA 陽性、Coombs 試験陽性、DNA 抗体陽性、GGT 増加、肝酵素値上昇、血小板数減少、トランスアミナーゼ上昇が各 1 例（2.0%）であった。

治験薬と関連があり、臨床的に意義のある重篤な臨床検査値異常は 2 例に 4 件認められ、その内訳は抗甲状腺抗体陽性、ANA 陽性、トランスアミナーゼ上昇が各 1 例（2.0%）であった。

PROUD-PV 試験（海外第 III 相）5.3.5.1.1

臨床的に意義のある臨床検査値異常（以下、MedDRA SOC「臨床検査」に分類した TEAE）のうち、重篤な異常は認められなかった。

臨床的に意義のある重度の臨床検査値異常は計 10 例（3.9%）に 15 件認められた。P1101 群では 6 例（4.7%）に 10 件認められ、その内訳は GGT 増加 6 例（4.7%）、ALT 増加、AST 増加、肝酵素上昇、血小板数減少が各 1 例（0.8%）であった。HU 群では 4 例（3.1%）に 5 件認められ、その内訳は血小板数減少が 2 例（1.6%）、GGT 増加、血中ビリルビン増加、白血球数減少が各 1 例（0.8%）であった。

試験中止に至った臨床的に意義のある臨床検査値異常は認められなかった。

減量に至った臨床的に意義のある臨床検査値異常は、P1101 群 9 例（7.1%）、HU 群 14 例（11.0%）に認められた。その内訳は、P1101 群で GGT 増加 5 例（3.9%）、肝酵素上昇 3 例（2.4%）、ALT 増加、AST 増加が各 2 例（1.6%）、白血球数減少が 1 例（0.8%）、HU 群で血小板数減少 8 例（6.3%）、ヘマトクリット減少 4 例（3.1%）、白血球数減少 3 例（2.4%）であり、いずれの異常も「治験薬との関連あり」と評価された。

また、投与中断に至った臨床的に意義のある臨床検査値異常は、P1101 群 2 例（1.6%）、HU 群 2 例（1.6%）に認められた。その内訳は、P1101 群で GGT 増加、ALT 増加が各 1 例（0.8%）、HU 群で血小板数減少 2 例（1.6%）であり、いずれの異常も「治験薬との関連あり」と評価された。

CONTINUATION-PV 試験（海外第 IIIb 相）

臨床的に意義のある臨床検査値異常は、MedDRA SOC で「臨床検査」、「血液およびリンパ系障害」に分類した TEAE とし、大部分の事象は、軽度又は中等度であった。

SOC「血液およびリンパ系障害」

臨床的に意義のある重度の臨床検査値異常は、P1101 群で 7 件（血小板減少症 3 件、白血球減少症、貧血、好中球減少症、小球性貧血が各 1 件）、BAT 群で 16 件（血小板減少症、白血球減少症が各 5 件、貧血 2 件、好中球減少症 3 件、顆粒球減少症 1 件）認められ、それぞれ 6 件、16 件が「治験薬との関連あり」と評価された。なお、生命を脅かす、死亡と評価された異常はなかった。そのうち、重篤な異常は 5 件（P1101 群で貧血、小球性貧血が各 1 件、BAT 群で貧血、白血球減少症、顆粒球減少症が各 1 件）認められ、いずれも「治験薬との関連あり」と評価された。

試験中止に至った臨床的に意義のある臨床検査値異常は、P1101 群 2 例に 3 件（貧血、血小板減少症、小球性貧血各 1 件）、BAT 群 1 例に 2 件（貧血、血小板減少症）認められた。減量に至った臨床的に意義のある臨床検査値異常は、P1101 群で 63 件、BAT 群で 67 件認められ、3 件以外はいずれも「治験薬との関連あり」と評価された。投与中断に至った臨床的に意義のある臨床検査値異常は、P1101 群で 10 件、BAT 群で 15 件認められ、2 件以外はいずれも「治験薬との関連あり」と評価された。

SOC「臨床検査」

臨床的に意義のある重度の臨床検査値異常は、P1101 群で 29 件（GGT 増加 14 件、ALT 増加 6 件、AST 増加 4 件、リパーゼ増加 2 件、血中 LDH 増加、血圧上昇、ECOG パフォーマンスステータス増悪が各 1 件）、BAT 群で 3 件（血小板数減少 2 件、GGT 増加 1 件）認められ、それぞれ 17 件、2 件が「治験薬との関連あり」と評価された。更に、1 例に認められた GGT 増加 2 件は、生命を脅かす異常（グレード 4）の基準にあったが、治験責任医師により生命を脅かす異常と評価されなかった。なお、臨床的に意義のある重篤な臨床検査値異常は認められなかった。

試験中止に至った臨床的に意義のある臨床検査値異常は、P1101 群 1 例に 2 件（ALT 増加、AST 増加が各 1 件）認められ、いずれも「治験薬との関連あり」と評価された。減量に至った臨床的に意義のある臨床検査値異常は、P1101 群で 13 例（13.7%）に 25 件、BAT 群で 12 例（15.8%）に 19 件認められ、それぞれ 23 件、19 件は「治験薬との関連あり」と評価された。投与中断に至った臨床的に意義のある臨床検査値異常は、P1101 群で 5 例（5.3%）に 9 件（GGT 増加 6 件、血小板数減少、ALT 増加、白血球数減少が各 1 件）、BAT 群で 2 例（2.6%）に血小板数減少が 2 件認められ、P1101 群の 1 件以外はいずれも「治験薬との関連あり」と評価された。

PEN-PV 試験（海外第 III 相）5.3.5.2.3

臨床的に意義のある臨床検査値異常は、MedDRA の SOC で「臨床検査」、「血液およびリンパ系障害」に分類した事象とし、いずれの事象も軽度又は中等度であった。

臨床的に意義のある臨床検査値異常（SOC「血液およびリンパ系障害」）は、白血球減少症が 4 例（11.1%）に 4 件、血小板減少症が 3 例（8.3%）に 4 件、貧血が 1 例（2.8%）に 1 件認められ、貧血以外はいずれの事象も「治験薬との関連あり」と評価された。

臨床的に意義のある臨床検査値異常（SOC「臨床検査」）は、ALT 増加、AST 増加、GGT 増加、肝酵素上昇が各 1 例（2.8%）に 1 件認められ、いずれも「治験薬との関連あり」と評価された。

2.7.4.4 バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目

2.7.4.4.1 バイタルサイン

A19-201 試験（国内第 II 相）5.3.5.2.1

臨床的に意義のある体温増加が 1 例に 18、24 週時に認められ、軽度の発熱、「治験薬との関連あり」と評価された。試験期間中に、臨床的に意義のある他のバイタルサインの異常は認められなかった。

治験薬投与前後のバイタルサインの推移を表 2.7.4-115 に示す。

表 2.7.4-115 バイタルサインの推移（A19-201 試験）

検査項目	評価時	n	平均値 (SD)	中央値	最小 / 最大
脈拍数 (bpm)	ベースライン時 (Day 0)	29	72.4 (±13.46)	70.0	53 / 107
	投与終了時 (52 週時)	27	71.7 (±13.63)	68.0	48 / 111
	ベースラインからの変化量	27	−0.6 (±11.44)	−1.0	−20 / 33
収縮期血圧 (mmHg)	ベースライン時 (Day 0)	29	125.1 (±10.48)	126.0	103 / 141
	投与終了時 (52 週時)	27	123.9 (±12.04)	124.0	103 / 150
	ベースラインからの変化量	27	−0.9 (±10.08)	0.0	−25 / 14
拡張期血圧 (mmHg)	ベースライン時 (Day 0)	29	76.7 (±9.06)	74.0	63 / 97
	投与終了時 (52 週時)	27	74.5 (±8.89)	75.0	53 / 90
	ベースラインからの変化量	27	−2.0 (±8.98)	−1.0	−21 / 12
体温 (°C)	ベースライン時 (Day 0)	29	36.45 (±0.389)	36.40	35.7 / 37.3
	投与終了時 (52 週時)	27	36.39 (±0.333)	36.50	35.7 / 36.9
	ベースラインからの変化量	27	−0.04 (±0.446)	−0.10	−1.0 / 1.2

Source： 5.3.5.2-1 A19-201 試験総括報告書 表 14.3.3.1.1

PEGINVERA 試験（海外第 I／II 相）5.3.5.2.2

試験期間中に、臨床的に意義のあるバイタルサインの変動は認められなかった。

治験薬投与前後のバイタルサインの推移を表 2.7.4-116 に示す。

表 2.7.4-116 バイタルサインの推移（PEGINVERA 試験）

検査項目	評価時	n	平均値 (SD)	中央値	最小 / 最大
脈拍数 (bpm)	ベースライン時 (Day 0)	48	78.33 (±11.808)	80.00	56.0 / 104.0
	投与終了時	25	74.08 (±11.269)	74.00	57.0 / 96.0
	ベースラインからの変化量	25	−2.32 (±11.430)	−2.00	−21.0 / 21.0
収縮期血圧 (mmHg)	ベースライン時 (Day 0)	48	135.21 (±16.638)	138.00	100.0 / 188.0
	投与終了時	25	143.04 (±17.055)	146.00	103.0 / 170.0
	ベースラインからの変化量	25	9.68 (±22.643)	5.00	−40.0 / 46.0
拡張期血圧 (mmHg)	ベースライン時 (Day 0)	48	82.06 (±10.535)	80.00	60.0 / 104.0
	投与終了時	25	87.12 (±10.906)	88.00	67.0 / 106.0
	ベースラインからの変化量	25	4.72 (±15.347)	10.00	−22.0 / 29.0
体温 (°C)	ベースライン時 (Day 0)	49	36.48 (±0.374)	36.40	35.8 / 37.8
	投与終了時	25	36.33 (±0.359)	36.40	35.5 / 36.9
	ベースラインからの変化量	25	−0.16 (±0.476)	0.00	−1.8 / 0.6

Source： 5.3.5.2.2 PEGINVERA 試験総括報告書 表 14.3.5.1～14.3.5.4

PROUD-PV 試験（海外第 III 相）5.3.5.1.1

治験薬投与前後のバイタルサインの推移を表 2.7.4-117 に示す。

表 2.7.4-117 バイタルサインの推移（PROUD-PV 試験）

検査項目	投与群	評価時	n	平均値 (SD)	中央値	最小 / 最大
脈拍数 (bpm)	P1101 群	ベースライン時	127	76.3 (±8.16)	76.0	50 / 104
		投与終了時 (52 週時)	106	74.4 (±9.11)	74.0	50 / 100
		ベースラインからの変化量	106	−2.2 (±11.80)	−2.0	−75 / 22
	HU 群	ベースライン時	127	74.6 (±8.78)	73.0	56 / 100
		投与終了時 (52 週時)	110	73.4 (±10.48)	72.0	48 / 108
		ベースラインからの変化量	110	−1.2 (±9.14)	−2.0	−25 / 29
収縮期血圧 (mmHg)	P1101 群	ベースライン時	127	128.7 (±14.33)	130.0	100 / 166
		投与終了時 (52 週時)	106	125.1 (±12.05)	123.5	100 / 172
		ベースラインからの変化量	106	−2.0 (±14.95)	0.0	−46 / 45
	HU 群	ベースライン時	127	130.2 (±12.90)	130.0	95 / 170
		投与終了時 (52 週時)	110	124.5 (±12.44)	125.0	85 / 167
		ベースラインからの変化量	110	−5.1 (±14.42)	−5.0	−50 / 32
拡張期血圧 (mmHg)	P1101 群	ベースライン時	127	79.6 (±7.53)	80.0	56 / 101
		投与終了時 (52 週時)	106	78.4 (±7.36)	80.0	60 / 105
		ベースラインからの変化量	106	−1.5 (±9.02)	0.0	−28 / 20
	HU 群	ベースライン時	127	78.1 (±8.15)	80.0	54 / 100
		投与終了時 (52 週時)	110	76.8 (±7.89)	79.0	60 / 110
		ベースラインからの変化量	110	−1.1 (±8.80)	0.0	−20 / 20
体温 (°C)	P1101 群	ベースライン時	127	36.49 (±0.263)	36.50	35.2 / 37.2
		投与終了時 (52 週時)	106	36.47 (±0.214)	36.50	35.5 / 36.8
		ベースラインからの変化量	105	−0.05 (±0.263)	0.00	−1.0 / 0.8
	HU 群	ベースライン時	127	36.45 (±0.253)	36.50	35.6 / 37.1
		投与終了時 (52 週時)	110	36.43 (±0.253)	36.50	35.5 / 36.9
		ベースラインからの変化量	110	−0.02 (±0.288)	0.00	−0.9 / 0.9

Source： 5.3.5.1.1 PROUD-PV試験総括報告書 表 14.3.3.1～14.3.3.4

臨床的に意義のある心拍数の異常が P1101 群で 2 件認められた。全体でのベースラインからの変化量（中央値［bpm］）は−2.0～0.0 の範囲にあり、両群で同程度であった。

臨床的に意義のある収縮期血圧の異常を呈した症例の割合（最大値）は 2.0%（254 例中 5 例［SCR 時］）であり、全体でのベースラインからの変化量（中央値）は、投与終了時と追跡時（−3 mmHg）以外の評価時はいずれも 0 であった。P1101 群でのベースラインからの変化量（中央値）は全体での解析結果と同様であったが、HU 群では収縮期血圧の低下が多く認められた。

臨床的に意義のある拡張期血圧の異常は、P1101 群 1 件のみでほとんど認められず、全体でのベースラインからの変化量（中央値）は 0 であり、両群で同程度であった。

臨床的に意義のある体温異常は 2 件（P1101 群 1 件、HU群 1 件）認められたが、全体でのベースラインからの変化量（中央値）は 0 であり、両群で同程度であった。

CONTINUATION-PV 試験（海外第 IIIb 相）

治験薬投与前後のバイタルサインの推移を表 2.7.4-118 に示す。

臨床的に意義のある脈拍数、体温の異常は認められなかった。

臨床的に意義のある血圧の異常はわずかであり、収縮期血圧の異常は各評価時で最大 2 件、拡張期血圧の異常は各評価時で最大 1 件であった（表 2.7.4-119）。

表 2.7.4-118 バイタルサインの推移（CONTINUATION-PV 試験）

検査項目		評価時	n	平均値 (SD)	中央値	最小 / 最大
脈拍数 (bpm)	P1101 群	ベースライン時	95	75.8 (±8.00)	76.0	52 / 104
		36 ヵ月時	82	74.6 (±8.16)	74.0	58 / 95
		ベースラインからの変化量	82	−1.6 (±9.54)	−2.0	−29 / 27
	BAT 群	ベースライン時	76	74.6 (±9.67)	72.5	56 / 100
		36 ヵ月時	67	75.6 (±9.72)	76.0	52 / 96
		ベースラインからの変化量	67	0.9 (±9.83)	0.0	−19 / 25
収縮期血圧 (mmHg)	P1101 群	ベースライン時	95	127.2 (±13.71)	130.0	100 / 166
		36 ヵ月時	83	128.7 (±13.39)	130.0	95 / 170
		ベースラインからの変化量	83	1.1 (±15.45)	0.0	−31 / 43
	BAT 群	ベースライン時	76	131.0 (±13.44)	130.0	100 / 170
		36 ヵ月時	67	128.2 (±12.44)	130.0	100 / 159
		ベースラインからの変化量	67	−1.9 (±16.22)	0.0	−50 / 30
拡張期血圧 (mmHg)	P1101 群	ベースライン時	95	79.5 (±7.58)	80.0	56 / 101
		36 ヵ月時	83	78.4 (±8.28)	80.0	60 / 100
		ベースラインからの変化量	83	−1.3 (±9.35)	0.0	−25 / 20
	BAT 群	ベースライン時	76	78.3 (±8.81)	80.0	54 / 100
		36 ヵ月時	67	79.2 (±8.07)	80.0	60 / 110
		ベースラインからの変化量	67	1.5 (±11.66)	0.0	−20 / 36
体温 (°C)	P1101 群	ベースライン時	95	36.51 (±0.244)	36.60	35.5 / 37.2
		36 ヵ月時	83	36.48 (±0.250)	36.50	35.2 / 37.1
		ベースラインからの変化量	83	−0.02 (±0.239)	0.00	−0.6 / 0.7
	BAT 群	ベースライン時	76	36.45 (±0.252)	36.50	35.8 / 37.1
		36 ヵ月時	67	36.44 (±0.223)	36.50	36.0 / 37.1
		ベースラインからの変化量	67	−0.04 (±0.233)	0.00	−0.8 / 0.6

Source：5.3.5.1.2-2 CONTINUATION-PV 試験総括報告書［36 ヵ月時］表 14.3.2.2.2.1～14.3.2.2.2.4

表 2.7.4-119 臨床的に意義のあるバイタルサイン異常を呈した症例の割合：全評価時の最大値（CONTINUATION-PV 試験）

	P1101 群 (N = 95)	BAT 群 (N = 76)
収縮期血圧	1.2% (1/83：36 ヵ月時)	3.4% (2/58：39 ヵ月時)
拡張期血圧	1.2% (1/83：36 ヵ月時)	1.7% (1/58：39 ヵ月時)

・ 投与開始後に 10 例以上のデータがある評価時（中止時を除く）
・ 臨床的に意義のある脈拍数、体温の異常は認められなかったため、本表に含めていない。
Source：5.3.5.1.2-2 CONTINUATION-PV 試験総括報告書［36 ヵ月時］表 14.3.2.2.2.1～14.3.2.2.2.4

PEN-PV 試験（海外第 III 相）5.3.5.2.3

試験期間中にバイタルサインの大きな変動は認められなかった（表 2.7.4-120）。
また、臨床的に意義のあるバイタルサイン異常は認められなかった。

表 2.7.4-120 バイタルサインの推移（PEN-PV 試験）

検査項目	評価時	n	平均値 (SD)	中央値	最小 / 最大
脈拍数 (bpm)	ベースライン時（0 週時）	36	73.1 (±6.15)	72.0	55 / 85
	試験終了時（12 週時）	36	74.3 (±8.10)	74.0	59 / 91
	ベースラインからの変化量	36	1.2 (±6.76)	0.0	−13 / 18
収縮期血圧 (mmHg)	ベースライン時（0 週時）	36	127.3 (±12.08)	125.0	109 / 165
	試験終了時（12 週時）	36	125.8 (±12.52)	125.0	105 / 158
	ベースラインからの変化量	36	−1.4 (±8.61)	−1.0	−21 / 15
拡張期血圧 (mmHg)	ベースライン時（0 週時）	36	77.0 (±7.45)	76.0	60 / 95
	試験終了時（12 週時）	36	77.2 (±8.97)	78.0	60 / 100
	ベースラインからの変化量	36	0.2 (±6.58)	0.0	−15 / 12

Source：5.3.5.2.2.3 PEN-PV 試験総括報告書 表 14.3.4.1～14.3.4.3

2.7.4.4.2 12-誘導心電図（ECG）

A19-201 試験（国内第 II 相）5.3.5.2.1

ECG パラメータのほとんどの異常所見は、臨床的意義のあるものではなかった。

臨床的に意義のある ECG 異常所見は、1 日目（投与後 96 時間）、28 週時（投与後 96 時間）、36、52 週時に 4 例に認められた（5.3.5.2-1 A19-201 試験総括報告書 表 14.3.5.2）。このうち、2 例（QT 延長、心室壁運動低下）は治験薬と関連のある TEAE であった。他の症例に発現した事象（上室性期外収縮）は、心血管系の既往歴から「治験薬との関連なし」と評価された。

臨床的に意義のある心エコー異常所見が 52 週時に 2 例（7.4%）に認められ（5.3.5.2-1 A19-201 試験総括報告書 表 14.3.4.4）、1 例に僧帽弁閉鎖不全症（軽度、治験薬との関連なし）、残り 1 例に心室壁運動低下（軽度、治験薬との関連の可能性あり）が発現した。

治験薬投与前後の ECG パラメータの推移を表 2.7.4-121 に示す。

表 2.7.4-121 心電図パラメータの推移（A19-201 試験）

検査項目	評価時	n	平均値 (SD)	中央値	最小 / 最大
PR 間隔 (msec)	ベースライン時 (Day 0)	29	158.6 (±14.88)	158.0	132 / 200
	投与終了時 (52 週時)	27	163.2 (±18.41)	158.0	138 / 226
	ベースラインからの変化量	27	5.4 (±8.81)	6.0	−8 / 26
QRS 間隔 (msec)	ベースライン時 (Day 0)	29	96.9 (±13.93)	96.0	78 / 154
	投与終了時 (52 週時)	27	96.5 (±13.01)	93.0	78 / 144
	ベースラインからの変化量	27	−0.9 (±4.39)	0.0	−10 / 7
QT 間隔 (msec)	ベースライン時 (Day 0)	29	396.4 (±29.03)	404.0	352 / 448
	投与終了時 (52 週時)	27	402.0 (±22.33)	400.0	362 / 464
	ベースラインからの変化量	27	5.1 (±20.54)	2.0	−20 / 62
QTcF (msec)	ベースライン時 (Day 0)	29	418.1 (±19.37)	418.0	384 / 482
	投与終了時 (52 週時)	27	418.8 (±18.36)	414.0	391 / 481
	ベースラインからの変化量	27	0.8 (±13.29)	1.0	−30 / 32
心拍数 (bpm)	ベースライン時 (Day 0)	29	71.5 (±11.95)	71.0	54 / 95
	投与終了時 (52 週時)	27	68.6 (±9.63)	67.0	49 / 88
	ベースラインからの変化量	27	−2.6 (±8.56)	−2.0	−25 / 10

Source： 5.3.5.2-1 A19-201 試験総括報告書 表 14.3.5.1

PEGINVERA 試験（海外第 I／II 相）5.3.5.2.2

臨床的に意義のある ECG パラメータの異常は、投与終了時に 1 例（症例 No. [redacted]）に単回で認められ、心房細動によるものであった。

治験薬投与前後の ECG パラメータの推移を表 2.7.4-122 に示す。

表 2.7.4-122 心電図パラメータの推移（PEGINVERA 試験）

検査項目	評価時	n	平均値 (SD)	中央値	最小 / 最大
PR 間隔 (msec)	SCR 時	46	167.02 (±42.717)	164.00	82.0 / 240.0
	52 週投与終了時	9	176.89 (±44.296)	180.00	102.0 / 240.0
QRS 間隔 (msec)	SCR 時	51	89.96 (±12.740)	90.00	60.0 / 120.0
	52 週投与終了時	12	89.17 (±13.114)	83.00	74.0 / 120.0
QT 間隔 (msec)	SCR 時	51	375.06 (±61.490)	384.00	160.0 / 456.0
	52 週投与終了時	12	364.67 (±60.425)	386.00	200.0 / 414.0
QTc 間隔 (msec)	SCR 時	48	400.44 (±55.426)	417.00	213.0 / 454.0
	52 週投与終了時	12	404.75 (±51.574)	420.50	250.0 / 439.0
心拍数 (bpm)	SCR 時	51	71.10 (±13.525)	70.00	50.0 / 108.0
	52 週投与終了時	12	77.33 (±10.857)	77.50	64.0 / 96.0

Source： 5.3.5.2.2 PEGINVERA 試験総括報告書 表 14.3.6.2～14.3.6.6

PROUD-PV 試験（海外第 Ⅲ 相）5.3.5.1.1

すべての ECG パラメータのベースライン（SCR 時）からの変化量（中央値）は、両群で同程度であった。

治験薬投与前後の ECG パラメータの推移を表 2.7.4-123 に示す。

表 2.7.4-123 心電図パラメータの推移（PROUD-PV 試験）

検査項目	投与群	評価時	n	平均値 (SD)	中央値	最小 / 最大
PR 間隔 (msec)	P1101 群	SCR 時	125	159.6 (±32.85)	158.0	80 / 350
		投与終了時 (52 週時)	101	159.0 (±26.54)	160.0	100 / 240
		ベースラインからの変化量	100	−1.9 (±33.35)	0.0	−190 / 81
	HU 群	SCR 時	125	161.4 (±68.06)	158.0	0 / 816
		投与終了時 (52 週時)	100	158.8 (±27.88)	156.0	69 / 240
		ベースラインからの変化量	100	−4.0 (±78.25)	0.0	−710 / 174
QRS 間隔 (msec)	P1101 群	SCR 時	127	91.5 (±19.00)	90.0	56 / 172
		投与終了時 (52 週時)	103	93.6 (±20.89)	89.0	40 / 200
		ベースラインからの変化量	103	1.1 (±15.25)	0.0	−48 / 50
	HU 群	SCR 時	127	91.8 (±22.71)	90.0	56 / 292
		投与終了時 (52 週時)	103	91.7 (±25.39)	90.0	40 / 302
		ベースラインからの変化量	103	0.5 (±11.64)	0.0	−40 / 52
QT 間隔 (msec)	P1101 群	SCR 時	127	377.8 (±38.30)	378.0	240 / 504
		投与終了時 (52 週時)	103	380.5 (±33.94)	377.0	320 / 468
		ベースラインからの変化量	103	4.4 (±34.55)	2.0	−62 / 117
	HU 群	SCR 時	127	377.2 (±38.65)	381.0	247 / 466
		投与終了時 (52 週時)	103	387.0 (±32.14)	387.0	300 / 468
		ベースラインからの変化量	103	10.3 (±33.57)	6.0	−74 / 163
心拍数 (bpm)	P1101 群	SCR 時	127	72.6 (±10.60)	72.0	47 / 108
		投与終了時 (52 週時)	103	73.2 (±11.31)	73.0	41 / 111
		ベースラインからの変化量	103	0.1 (±11.76)	0.0	−31 / 36
	HU 群	SCR 時	127	71.7 (±9.85)	72.0	47 / 98
		投与終了時 (52 週時)	104	70.9 (±13.20)	69.5	45 / 119
		ベースラインからの変化量	104	−1.2 (±11.32)	−2.0	−32 / 43
QTcB (msec)	P1101 群	SCR 時	127	412.5 (±32.74)	414.0	286 / 495
		投与終了時 (52 週時)	103	417.6 (±34.25)	417.0	333 / 530
		ベースラインからの変化量	103	5.2 (±35.24)	2.0	−79 / 136
	HU 群	SCR 時	127	410.3 (±39.54)	416.0	258 / 524
		投与終了時 (52 週時)	103	416.7 (±28.68)	419.0	344 / 484
		ベースラインからの変化量	103	6.0 (±36.37)	2.0	−69 / 140
QTcF (msec)	P1101 群	SCR 時	127	400.1 (±32.15)	404.0	269 / 480
		投与終了時 (52 週時)	103	404.3 (±30.75)	401.0	329 / 492
		ベースラインからの変化量	103	4.9 (±31.64)	1.0	−60 / 119
	HU 群	SCR 時	127	398.5 (±37.00)	403.0	259 / 504
		投与終了時 (52 週時)	103	406.0 (±24.47)	407.0	344 / 456
		ベースラインからの変化量	103	7.3 (±32.48)	3.0	−54 / 145

Source： 5.3.5.1.1 PROUD-PV試験総括報告書 表 14.3.4.1～14.3.4.6

臨床的に意義のある QT 間隔の異常は認められなかったが、PR 間隔、心拍数の異常が HU 群で各 1 件、QRS 間隔の異常が P1101 群 1 件、HU 群 3 件、QTcB 異常、QTcF 異常が P1101 群で各 2 件、HU 群で各 1 件認められた。

CONTINUATION-PV 試験（海外第 IIIb 相）

治験薬投与前後の ECG パラメータの推移を表 2.7.4-124 に示す。

表 2.7.4-124 心電図パラメータの推移（CONTINUATION-PV 試験）

検査項目	投与群	評価時	n	平均値 (SD)	中央値	最小 / 最大
PR 間隔 (msec)	P1101 群	SCR 時	94	161.8 (±33.93)	160.0	100 / 350
		36 ヵ月時	69	159.6 (±22.55)	160.0	118 / 220
		ベースラインからの変化量	69	−4.7 (±36.82)	0.0	−210 / 80
	BAT 群	SCR 時	76	164.9 (±81.55)	157.0	0 / 816
		36 ヵ月時	54	160.9 (±26.02)	158.0	120 / 237
		ベースラインからの変化量	54	−5.1 (±93.86)	1.5	−651 / 94
QRS 間隔 (msec)	P1101 群	SCR 時	95	92.6 (±20.69)	90.0	60 / 172
		36 ヵ月時	70	96.4 (±22.86)	92.0	59 / 200
		ベースラインからの変化量	70	4.8 (±15.14)	1.0	−22 / 67
	BAT 群	SCR 時	76	89.7 (±10.42)	90.0	62 / 120
		36 ヵ月時	55	89.4 (±12.40)	90.0	62 / 127
		ベースラインからの変化量	55	−0.1 (±13.97)	0.0	−48 / 37
QT 間隔 (msec)	P1101 群	SCR 時	95	374.4 (±36.52)	376.0	240 / 475
		36 ヵ月時	70	381.1 (±38.02)	381.5	295 / 482
		ベースラインからの変化量	70	7.6 (±36.94)	3.0	−91 / 132
	BAT 群	SCR 時	76	372.6 (±36.23)	374.5	247 / 442
		36 ヵ月時	55	375.9 (±34.21)	372.0	240 / 443
		ベースラインからの変化量	55	5.1 (±32.53)	0.0	−120 / 103
心拍数 (bpm)	P1101 群	SCR 時	95	73.3 (±10.76)	72.0	51 / 108
		36 ヵ月時	70	73.7 (±10.64)	73.0	51 / 102
		ベースラインからの変化量	70	0.2 (±11.57)	0.0	−25 / 32
	BAT 群	SCR 時	76	72.1 (±9.79)	72.0	54 / 98
		36 ヵ月時	55	71.1 (±11.47)	71.0	43 / 94
		ベースラインからの変化量	55	−1.0 (±10.73)	−1.0	−37 / 25
QTcB (msec)	P1101 群	SCR 時	95	410.9 (±33.05)	413.0	286 / 495
		36 ヵ月時	70	419.3 (±31.82)	420.5	321 / 514
		ベースラインからの変化量	70	8.8 (±35.22)	0.5	−54 / 120
	BAT 群	SCR 時	76	406.6 (±39.71)	414.0	285 / 472
		36 ヵ月時	55	406.7 (±38.19)	408.0	244 / 462
		ベースラインからの変化量	55	2.0 (±36.83)	−5.0	−131 / 90
QTcF (msec)	P1101 群	SCR 時	95	397.9 (±31.74)	402.0	269 / 480
		36 ヵ月時	70	405.7 (±31.46)	404.5	312 / 495
		ベースラインからの変化量	70	8.4 (±32.76)	1.5	−62 / 113
	BAT 群	SCR 時	76	394.5 (±36.35)	400.0	272 / 449
		36 ヵ月時	55	395.7 (±33.53)	401.0	243 / 447
		ベースラインからの変化量	55	3.1 (±32.67)	−1.0	−127 / 78

Source：5.3.5.1.2-2 CONTINUATION-PV 試験総括報告書［36 ヵ月時］表 14.3.2.2.3.1～14.3.2.2.3.6

ECG 異常の大部分は臨床的に意義がなく、両群ともに各評価時に最大 1 件であった。

臨床的に意義のある ECG 異常は、P1101 群では PR 間隔異常、QRS 間隔異常、QTcB 異常、QTcF 異常が各 1 件認められ、HU 群では PR 間隔異常、QTcB 異常、QTcF 異常がいくつかの評価時で最大 1 件認められた（表 2.7.4-125）。

表 2.7.4-125 臨床的に意義のある心電図異常を呈した症例の割合：全評価時の最大値
（CONTINUATION-PV 試験）

	P1101 群 (N = 95)	BAT 群 (N = 76)
PR 間隔	1.3% (1/80：24 ヵ月時)	1.9% (1/52：33 ヵ月時)
QRS 間隔	1.3% (1/78：30 ヵ月時)	—
QTcB	1.3% (1/78：30 ヵ月時)	3.3% (1/30：42 ヵ月時)
QTcF	1.3% (1/78：30 ヵ月時)	3.3% (1/30：42 ヵ月時)

－：該当例なし
・　投与開始後に 10 例以上のデータがある評価時（中止時を除く）
・　臨床的に意義のある QT 間隔、心拍数の異常は認められなかったため、本表に含めていない。
Source：5.3.5.1.2-2 CONTINUATION-PV 試験総括報告書［36 ヵ月時］ 表 14.3.2.2.3.1～14.3.2.2.3.6

PEN-PV 試験（海外第 III 相）5.3.5.2.3

試験期間中に ECG パラメータの大きな変動は認められなかった（表 2.7.4-126）。また、臨床的に意義のある ECG 異常は認められなかった。

表 2.7.4-126 心電図パラメータの推移（PEN-PV 試験）

検査項目	評価時	n	平均値 (SD)	中央値	最小 / 最大
PR 間隔 (msec)	ベースライン時（0 週時）	35	160.8 (±33.69)	160.0	110 / 280
	試験終了時（12 週時）	36	157.1 (±30.90)	155.0	104 / 245
	ベースラインからの変化量	35	−3.8 (±30.07)	−1.0	−80 / 72
QRS 間隔 (msec)	ベースライン時（0 週時）	36	97.3 (±21.20)	96.0	59 / 160
	試験終了時（12 週時）	36	96.9 (±24.03)	96.0	60 / 168
	ベースラインからの変化量	36	−0.3 (±12.30)	0.5	−40 / 24
QT 間隔 (msec)	ベースライン時（0 週時）	35	384.3 (±34.12)	388.0	317 / 434
	試験終了時（12 週時）	36	370.9 (±55.07)	386.0	160 / 448
	ベースラインからの変化量	35	−15.5 (±45.46)	−4.0	−180 / 4
心拍数 (bpm)	ベースライン時（0 週時）	36	74.1 (±11.83)	75.0	50 / 100
	試験終了時（12 週時）	36	73.7 (±9.44)	71.5	59 / 93
	ベースラインからの変化量	36	−0.4 (±8.44)	1.0	−17 / 15
QTcB (msec)	ベースライン時（0 週時）	35	421.6 (±28.57)	421.0	358 / 484
	試験終了時（12 週時）	36	409.7 (±62.56)	418.0	179 / 526
	ベースラインからの変化量	35	−15.3 (±51.96)	2.0	−242 / 39
QTcF (msec)	ベースライン時（0 週時）	35	408.3 (±26.98)	408.0	344 / 462
	試験終了時（12 週時）	36	395.8 (±58.85)	402.5	172 / 496
	ベースラインからの変化量	35	−15.4 (±48.21)	1.0	−220 / 23

Source：5.3.5.2.2.3 PEN-PV 試験総括報告書 表 14.3.5.1～14.3.5.6

なお、左室駆出率（LVEF［心エコー］）の異常が 2 例に認められ、1 例（症例 No. [redacted]）は 44%（ベースライン時）で臨床的に意義があると評価され、もう 1 例（症例 No. [redacted]）は 46%（12 週時）で臨床的に意義はないと評価された。

2.7.4.4.3 身体的検査

A19-201 試験（国内第 II 相）5.3.5.2.1

腹部、中枢神経系、リンパ節、筋骨格系、皮膚の異常所見が、いくつかの評価時で数例に認められたが、いずれの所見も AE ではなかった（ 5.3.5.2-1 A19-201 試験総括報告書 表 14.3.4.1）。

PEGINVERA 試験（海外第 I／II 相）5.3.5.2.2

試験期間中に、臨床的に意義のある身体的検査データの変動は認められず、身体的異常所見数とその割合は想定内であった（5.3.5.2.2 PEGINVERA 試験総括報告書 表 14.3.12.1、14.3.12.2）。

PROUD-PV 試験（海外第 III 相）5.3.5.1.1

臨床的に意義のある一般状態の異常が P1101 群に 1 件（早期中止時）認められた（5.3.5.1.1 PROUD-PV 試験総括報告書 表 14.3.2）。

CONTINUATION-PV 試験（海外第 IIIb 相）5.3.5.1.2

身体的異常所見の大部分は、臨床的に意義のあるものではなかった（5.3.5.1.2-2 CONTINUATION-PV 試験総括報告書［36 ヵ月時］ 表 14.3.2.2.1.1）。

PEN-PV 試験（海外第 III 相）5.3.5.2.3

いずれの身体的所見も懸念されるものはなかった（5.3.5.2.2.3 PEN-PV 試験総括報告書 表 14.3.3.1）。

12 週時（評価来院時）に、1 例（症例 No. [redacted]）で皮膚の異常所見を認めた（5.3.5.2.2.3 PEN-PV 試験総括報告書 表 14.3.3.1、別添 16.2.10.1、16.2.10.2）。

2.7.4.4.4 ECOG パフォーマンスステータス

A19-201 試験（国内第 II 相）5.3.5.2.1

全例の全評価時で、ECOG パフォーマンスステータスはグレード 0 であった（ 5.3.5.2-1 A19-201 試験総括報告書 表 14.3.8.1）。

PEGINVERA 試験（海外第 I／II 相）5.3.5.2.2

ECOG パフォーマンスステータスの経時的な進展（悪化）は認められなかった。

ECOG パフォーマンスステータスの推移を表 2.7.4-127 に示す。

表 2.7.4-127 ECOG パフォーマンスステータスの推移（PEGINVERA 試験）

評価項目	判定	N = 51	
		ベースライン時 (Day 0)	投与終了時
ECOG パフォーマンスステータス	グレード 0	48 (94.12%)	19 (76.00%)
	グレード 1	3 (5.88%)	6 (24.00%)

Source：5.3.5.2.2 PEGINVERA 試験総括報告書表 14.3.11.1

PROUD-PV 試験（海外第 III 相）5.3.5.1.1

ほとんどの症例はグレード 0 又は 1 であり、グレード 2 の症例の割合は、P1101 群が 0.8%～

5.3%、HU 群が 0.8%～2.5%の範囲にあった。

ECOG パフォーマンスステータスのシフトテーブルを表 2.7.4-128 に示す。

表 2.7.4-128 ECOG パフォーマンスステータスのシフトテーブル（PROUD-PV 試験）

評価項目	ベースライン時	P1101 群 (N = 127) 投与終了時 (52 週時) n = 106				HU 群 (N = 127) 投与終了時 (52 週時) n = 111			
		グレード			未測定	グレード			未測定
		0	1	2		0	1	2	
ECOG パフォーマンスステータス	グレード 0	69 (65.1%)	3 (2.8%)	—	—	70 (63.1%)	—	—	1 (0.9%)
	グレード 1	11 (10.4%)	20 (18.9%)	1 (0.9%)	—	11 (9.9%)	28 (25.2%)	—	—
	グレード 2	—	1 (0.9%)	1 (0.9%)	—	—	1 (0.9%)	—	—

－：該当例なし
Source：5.3.5.1.1 PROUD-PV 試験総括報告書 表 14.3.14

CONTINUATION-PV 試験（海外第 IIIb 相）

各評価時でのグレードのほとんどは 0 又は 1 であり、グレード 2 は各評価時で最大 3 例であった。また、グレード 3 は BAT 群で 42 ヵ月時、51 ヵ月時に各 1 例認められた。

ECOG パフォーマンスステータスの推移を表 2.7.4-129 に示す。

表 2.7.4-129 ECOG パフォーマンスステータスの推移（CONTINUATION-PV 試験）

評価項目	判定	P1101 群 (N = 95) ベースライン時 (Day 0)	P1101 群 (N = 95) 36 ヵ月時	BAT 群 (N = 76) ベースライン時 (Day 0)	BAT 群 (N = 76) 36 ヵ月時
ECOG パフォーマンスステータス	グレード 0	63 (66.3%)	62 (74.7%)	45 (59.2%)	42 (61.8%)
	グレード 1	30 (31.6%)	21 (25.3%)	30 (39.5%)	24 (35.3%)
	グレード 2	2 (2.1%)	—	1 (1.3%)	2 (2.9%)

－：該当例なし
Source：5.3.5.1.2-2 CONTINUATION-PV 試験総括報告書［36 ヵ月時］ 表 14.3.2.2.12.1

PEN-PV 試験（海外第 III 相）5.3.5.2.3

ECOG パフォーマンスステータスの経時的な進展（悪化）は認められなかった。

2.7.4.4.5 不安・抑うつ尺度（HADS）

A19-201 試験（国内第 II 相）5.3.5.2.1

抑うつ総スコア、不安総スコアは、すべて正常か軽度であった。

治験薬投与前後の抑うつ総スコア、不安総スコアの推移を表 2.7.4-130 に示す。

表 2.7.4-130 抑うつ総スコア、不安総スコアの推移（A19-201 試験）

評価項目	評価時	n	平均値 (SD)	中央値	最小 / 最大
抑うつ総スコア	ベースライン時 (Day 0)	29	1.2 (±1.66)	0.0	0 / 6
	投与終了時 (52 週時)	26	1.7 (±2.24)	1.0	0 / 9
	ベースラインからの変化量	26	0.4 (±1.75)	0.0	−3 / 4
不安総スコア	ベースライン時 (Day 0)	29	1.7 (±1.89)	1.0	0 / 5
	投与終了時 (52 週時)	26	1.9 (±2.15)	1.0	0 / 7
	ベースラインからの変化量	26	0.1 (±1.68)	0.0	−4 / 5

Source： 5.3.5.2-1 A19-201 試験総括報告書 表 14.3.6.1, 14.3.7.1

PROUD-PV 試験（海外第 III 相）5.3.5.1.1

抑うつ総スコアはほとんどが正常か軽度であり、中等度は 2 件（P1101 群 1 件、HU 群 1 件）のみであった。不安総スコアはほとんどが正常か軽度であり、中等度は 4 件（P1101 群 2 件、HU 群 2 件）、重度は HU 群 1 件であった。

抑うつ総スコア、不安総スコアの推移を表 2.7.4-131 に、シフトテーブルを表 2.7.4-132 に示す。

表 2.7.4-131 抑うつ総スコア、不安総スコアの推移（PROUD-PV 試験）

評価項目	投与群	評価時	n	平均値 (SD)	中央値	最小 / 最大
抑うつ総スコア	P1101 群	ベースライン時 (Day 0)	126	1.9 (±2.07)	1.0	0 / 11
		投与終了時 (52 週時)	105	1.8 (±1.86)	1.0	0 / 7
		ベースラインからの変化量	105	0.1 (±1.56)	0.0	−5 / 5
	HU 群	ベースライン時 (Day 0)	122	1.7 (±1.79)	1.0	0 / 8
		投与終了時 (52 週時)	107	1.8 (±1.87)	1.0	0 / 8
		ベースラインからの変化量	107	0.0 (±1.72)	0.0	−5 / 5
不安総スコア	P1101 群	ベースライン時 (Day 0)	126	3.0 (±2.34)	3.0	0 / 10
		投与終了時 (52 週時)	105	2.6 (±2.20)	2.0	0 / 8
		ベースラインからの変化量	105	−0.3 (±2.05)	0.0	−6 / 5
	HU 群	ベースライン時 (Day 0)	122	2.8 (±2.16)	3.0	0 / 10
		投与終了時 (52 週時)	107	2.6 (±2.26)	2.0	0 / 11
		ベースラインからの変化量	107	−0.2 (±2.23)	0.0	−9 / 7

Source： 5.3.5.1.1 PROUD-PV試験総括報告書 表 14.3.13.1, 14.3.13.2

表 2.7.4-132 抑うつ総スコア、不安総スコアのシフトテーブル（PROUD-PV 試験）

		P1101 群 (N = 127)				HU 群 (N = 127)			
		投与終了時 (52 週時) n = 106				投与終了時 (52 週時) n = 111			
評価項目	SCR 時	正常	軽度	中等度	未測定	正常	軽度	中等度	未測定
抑うつ総スコア	正常	105 (99.1%)	—	—	1 (0.9%)	106 (95.5%)	—	—	4 (3.6%)
	軽度	—	—	—	—	—	1 (0.9%)	—	—
不安総スコア	正常	102 (96.2%)	1 (0.9%)	—	1 (0.9%)	104 (93.7%)	1 (0.9%)	1 (0.9%)	3 (2.7%)
	軽度	2 (1.9%)	—	—	—	1 (0.9%)	—	—	1 (0.9%)

—：該当例なし

Source： 5.3.5.1.1 PROUD-PV試験総括報告書 表 14.3.13.3, 14.3.13.4

CONTINUATION-PV 試験（海外第 IIIb 相）

10 例以上のスコアがある評価時での抑うつ総スコア（中央値）は、P1101 群がすべての評価時で 1 であり、BAT 群が 45、51 ヵ月時以外の評価時で 1 であった。ベースラインからの差（中央値）は、P1101 群がすべての評価時で、BAT 群が 51 ヵ月時以外の評価時で 0 であった。

10 例以上のスコアがある評価時での不安総スコア（中央値）は、P1101 群が 36 ヵ月時以外の評価時で、BAT 群が 45、51 ヵ月時以外の評価時で 2 であり、ベースラインからの差（中央値）はほとんど 0 であった。

抑うつ総スコア、不安総スコアの推移を表 2.7.4-133 に示す。

表 2.7.4-133 抑うつ総スコア、不安総スコアの推移（CONTINUATION-PV 試験）

評価項目	投与群	評価時	n	平均値 (SD)	中央値	最小 / 最大
抑うつ総スコア	P1101 群	ベースライン時 (Day 0)	94	1.6 (±1.73)	1.0	0 / 7
		36 ヵ月時	82	1.3 (±1.65)	1.0	0 / 8
		ベースラインからの変化量	82	−0.2 (±1.47)	0.0	−5 / 4
	BAT 群	ベースライン時 (Day 0)	73	1.8 (±1.85)	1.0	0 / 8
		36 ヵ月時	67	1.9 (±2.33)	1.0	0 / 13
		ベースラインからの変化量	67	0.1 (±2.62)	0.0	−5 / 13
不安総スコア	P1101 群	ベースライン時 (Day 0)	94	2.9 (±2.32)	3.0	0 / 10
		36 ヵ月時	82	2.2 (±2.09)	1.0	0 / 9
		ベースラインからの変化量	82	−0.6 (±2.20)	0.0	−8 / 4
	BAT 群	ベースライン時 (Day 0)	73	2.9 (±2.14)	2.0	0 / 10
		36 ヵ月時	67	2.3 (±2.24)	2.0	0 / 10
		ベースラインからの変化量	67	−0.6 (±2.70)	−1.0	−8 / 6

Source：5.3.5.1.2-2 CONTINUATION-PV 試験総括報告書［36 ヵ月時］表 14.3.2.2.10.1, 14.3.2.2.10.2

なお、P1101 群 1 例では、TEAE（SOC：精神障害 2 件）の発現により試験を中止した。発現したうつ病 1 件は「治験薬との関連あり」、神経過敏 1 件は「治験薬との関連なし」と評価された。

PEN-PV 試験（海外第 III 相）5.3.5.2.3

1 例（症例 No. [redacted]）が 8 週時（在宅評価時）に不安スコアを「中等度」、抑うつスコアを「軽度」と評価されたが、残りの症例はすべて「正常」と評価された。

抑うつ総スコア、不安総スコアの推移を表 2.7.4-134 に示す。

表 2.7.4-134 抑うつ総スコア、不安総スコアの推移（PEN-PV 試験）

評価項目	評価時	n	平均値 (SD)	中央値	最小 / 最大
抑うつ総スコア	ベースライン時 (Day 0)	36	1.4 (±1.52)	1.0	0 / 5
	試験終了時（12 週時）	36	1.6 (±1.70)	1.0	0 / 6
	ベースラインからの変化量	36	0.2 (±1.14)	0.0	−2 / 3
不安総スコア	ベースライン時 (Day 0)	36	2.2 (±1.80)	2.0	0 / 7
	試験終了時（12 週時）	36	1.7 (±1.68)	1.0	0 / 6
	ベースラインからの変化量	36	−0.4 (±1.38)	−0.5	−3 / 3

Source：5.3.5.2.2.3 PEN-PV 試験総括報告書 表 14.3.11.2

2.7.4.4.6 眼科検査

A19-201 試験（国内第 II 相）5.3.5.2.1

眼底検査、細隙灯検査で臨床的に意義のある異常所見が、ベースライン時、投与終了時（52 週時）にいくつか認められたが、それらのほとんどは既往歴にあった。

眼科検査パラメータの推移を表 2.7.4-135 に示す。

表 2.7.4-135 眼科検査パラメータの推移（A19-201 試験）

検査項目	所見	N = 29	
		ベースライン時 n = 29	投与終了時 (52 週時) n = 27
眼底検査	正常	25 (86.2%)	24 (88.9%)
	異常（臨床的意義なし）	2 (6.9%)	1 (3.7%)
	異常（臨床的意義あり）	2 (6.9%)	2 (7.4%)
眼圧 – 左眼	正常	29 (100.0%)	27 (100.0%)
眼圧 – 右眼	正常	29 (100.0%)	27 (100.0%)
細隙灯検査	正常	25 (86.2%)	23 (85.2%)
	異常（臨床的意義なし）	4 (13.8%)	2 (7.4%)
	異常（臨床的意義あり）	0	2 (7.4%)

・ 眼圧の異常は認められなかったため、本表に含めていない。
Source： 5.3.5.2-1 A19-201 試験総括報告書 表 14.3.4.2

PROUD-PV 試験（海外第 III 相）5.3.5.1.1

細隙灯検査で臨床的に意義のある異常所見を呈した症例の割合は、P1101 群では SCR 時に 3.1%（4/127）、投与終了時に 4.7%（5/106）であり、HU 群では SCR 時に 2.4%（3/127）、投与終了時に 4.5%（5/111）であった（5.3.5.1.1 PROUD-PV 試験総括報告書 表 14.3.15）。眼底検査で臨床的に意義のある異常所見を呈した症例の割合は、P1101 群では SCR 時に 3.9%（5/127）、投与終了時に 4.7%（5/106）であり、HU 群では SCR 時に 4.7%（6/127）、投与終了時に 4.5%（5/111）であった。また、臨床的に意義のある眼圧の異常所見は認められなかった。眼科検査パラメータのシフトテーブルを表 2.7.4-136 に示す。

表 2.7.4-136 眼科検査パラメータのシフトテーブル（PROUD-PV 試験）

検査項目	SCR 時	P1101 群 (N = 127)			HU 群 (N = 127)		
		投与終了時 (52 週時)			投与終了時 (52 週時)		
		正常	異常	未測定	正常	異常	未測定
細隙灯検査	正常	82 (32.3%)	7 (2.8%)	17 (6.7%)	80 (31.5%)	5 (2.0%)	16 (6.3%)
	異常	5 (2.0%)	13 (5.1%)	2 (0.8%)	5 (2.0%)	15 (5.9%)	1 (0.4%)
	未測定	1 (0.4%)	–	–	2 (0.8%)	1 (0.4%)	2 (0.8%)
眼底検査	正常	62 (24.4%)	8 (3.1%)	20 (7.9%)	73 (28.7%)	7 (2.8%)	15 (5.9%)
	異常	9 (3.5%)	20 (7.9%)	3 (1.2%)	5 (2.0%)	19 (7.5%)	3 (1.2%)
	未測定	2 (0.8%)	1 (0.4%)	2 (0.8%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	3 (1.2%)
眼圧（左眼）	正常	98 (38.6%)	–	22 (8.7%)	95 (37.4%)	3 (1.2%)	16 (6.3%)
	異常	–	–	–	1 (0.4%)	2 (0.8%)	–
	未測定	4 (1.6%)	–	3 (1.2%)	3 (1.2%)	–	7 (2.8%)
眼圧（右眼）	正常	97 (38.2%)	–	22 (8.7%)	95 (37.4%)	3 (1.2%)	16 (6.3%)
	異常	–	–	1 (0.4%)	1 (0.4%)	2 (0.8%)	–
	未測定	4 (1.6%)	–	3 (1.2%)	3 (1.2%)	–	7 (2.8%)

－：該当例なし
Source：5.3.5.1.1 PROUD-PV 試験総括報告書 表 14.3.15

CONTINUATION-PV 試験（海外第 IIIb 相）

12 ヵ月時（当該試験のベースライン）の眼圧検査で臨床的に意義のある異常所見は認められなかった（5.3.5.1.2-2 CONTINUATION-PV 試験総括報告書［36 ヵ月時］ 表 14.3.2.2.13.1）。

細隙灯検査と眼底検査で臨床的に意義のある異常所見が、P1101 群で 12 ヵ月時に 5 例（5.3%）、15 ヵ月時に 1 例（1.2%）認められた。

PEN-PV 試験（海外第 III 相）5.3.5.2.3

12 週時（評価来院時）の眼科検査で、36 例中 8 例が異常と評価され、そのうち 2 例（症例 No. [redacted]、[redacted]）が臨床的に意義のある異常とされた（5.3.5.2.2.3 PEN-PV 試験総括報告書 別添 16.2.10.9）。

2.7.4.4.7 胸部 X 線検査

A19-201 試験（国内第 II 相）5.3.5.2.1

臨床的に意義のある胸部 X 線検査の異常所見は認められなかった（5.3.5.2-1 A19-201 試験総括報告書 表 14.3.4.3）。

PROUD-PV 試験（海外第 III 相）5.3.5.1.1

臨床的に意義のある胸部 X 線検査の異常所見は、P1101 群で 1 例のみ（投与終了時と早期中止時）に認められた。

胸部 X 線検査結果のシフトテーブルを表 2.7.4-137 に示す。

表 2.7.4-137 胸部 X線のシフトテーブル（PROUD-PV 試験）

検査項目	SCR 時	P1101 群 (N = 127)			HU 群 (N = 127)		
		投与終了時 (52 週時)			投与終了時 (52 週時)		
		正常	異常	未測定	正常	異常	未測定
胸部 X 線	正常	78 (30.7%)	6 (2.4%)	22 (8.7%)	89 (35.0%)	5 (2.0%)	18 (7.1%)
	異常	10 (3.9%)	6 (2.4%)	4 (1.6%)	6 (2.4%)	6 (2.4%)	3 (1.2%)
	未測定	—	1 (0.4%)	—	1 (0.4%)	—	1 (0.4%)

—：該当例なし
Source：5.3.5.1.1 PROUD-PV試験総括報告書 表 14.3.16

CONTINUATION-PV 試験（海外第 IIIb 相）

胸部 X 線検査は 12 ヵ月時（当該試験のベースライン）に実施され、19 例（11%）の異常所見のうち臨床的に意義のある異常所見は 1 例（0.6%）のみであった（5.3.5.1.2-2 CONTINUATION-PV 試験総括報告書［36 ヵ月時］ 表 14.3.2.2.14.1）。

2.7.4.4.8 EQ-5D-3L による QOL 評価

PROUD-PV 試験（海外第 III 相）5.3.5.1.1

投与終了時での EQ-5D-3L の視覚アナログ尺度（VAS）と総スコアのベースラインからの変化量は、両群で同程度であった（表 2.7.4-138）。

表 2.7.4-138 EQ-5D-3L の VAS と総スコアの推移（PROUD-PV 試験）

検査項目	投与群	評価時	n	平均値 (SD)	中央値	最小 / 最大
VAS (mm)	P1101 群	ベースライン時 (Day 0)	126	79.9 (±15.25)	80.0	26 / 100
		投与終了時 (52 週時)	105	81.5 (±14.72)	85.0	40 / 100
		ベースラインからの変化量	105	1.3 (±12.56)	0.0	−43 / 40
	HU 群	ベースライン時 (Day 0)	122	80.3 (±16.00)	85.0	40 / 100
		投与終了時 (52 週時)	109	81.8 (±15.20)	87.0	30 / 100
		ベースラインからの変化量	109	1.8 (±13.09)	0.0	−45 / 55
総スコア	P1101 群	ベースライン時 (Day 0)	126	6.0 (±1.17)	6.0	5 / 10
		投与終了時 (52 週時)	105	6.0 (±1.28)	6.0	5 / 11
		ベースラインからの変化量	105	0.2 (±1.08)	0.0	−3 / 5
	HU 群	ベースライン時 (Day 0)	122	5.8 (±1.07)	5.0	5 / 10
		投与終了時 (52 週時)	109	5.9 (±1.26)	5.0	5 / 10
		ベースラインからの変化量	109	0.1 (±1.17)	0.0	−3 / 3

Source：5.3.5.1.1 PROUD-PV試験総括報告書 表 14.2.10.1.1

CONTINUATION-PV 試験（海外第 IIIb 相）

36 ヵ月時での EQ-5D-3L の VAS と総スコアのベースラインからの変化量は、両群で同程度であった（表 2.7.4-139）。

表 2.7.4-139 EQ-5D-3L の VAS と総スコアの推移（CONTINUATION-PV 試験）

検査項目	投与群	評価時	n	平均値 (SD)	中央値	最小 / 最大
VAS (mm)	P1101 群	ベースライン時 (Day 0)	94	80.4 (±15.73)	85.0	26 / 100
		36 ヵ月時	82	82.8 (±14.79)	86.0	50 / 100
		ベースラインからの変化量	82	1.6 (±12.96)	0.0	−28 / 38
	BAT 群	ベースライン時 (Day 0)	73	79.5 (±17.61)	85.0	40 / 100
		36 ヵ月時	67	80.8 (±15.32)	83.0	41 / 100
		ベースラインからの変化量	67	1.2 (±14.42)	0.0	−48 / 49
総スコア	P1101 群	ベースライン時 (Day 0)	94	5.8 (±1.08)	5.0	5 / 10
		36 ヵ月時	82	5.7 (±1.15)	5.0	5 / 10
		ベースラインからの変化量	82	-0.0 (±1.14)	0.0	−4 / 3
	BAT 群	ベースライン時 (Day 0)	73	5.9 (±1.25)	5.0	5 / 10
		36 ヵ月時	67	6.0 (±1.53)	5.0	5 / 12
		ベースラインからの変化量	67	0.1 (±1.47)	0.0	−3 / 4

Source：5.3.5.1.2-2 CONTINUATION-PV試験総括報告書［36 ヵ月時］ 表 14.3.2.2.11.1, 14.3.2.2.11.2

PEN-PV 試験（海外第 III 相）5.3.5.2.3

大多数の症例では、いずれの項目も「問題なし」と評価された（表 2.7.4-140）。

表 2.7.4-140 EQ-5D-3L パラメータのシフトテーブル（PEN-PV 試験）

評価項目	ベースライン時	N = 36 試験終了時（12 週時） 問題なし	 問題あり
移動の程度	問題なし	33 (91.7%)	−
	問題あり	2 (5.6%)	1 (2.8%)
身の回りの管理	問題なし	34 (94.4%)	−
	問題あり	1 (2.8%)	1 (2.8%)
ふだんの活動	問題なし	33 (91.7%)	−
	問題あり	1 (2.8%)	2 (5.6%)
痛み／不快感	問題なし	27 (75.0%)	2 (5.6%)
	問題あり	3 (8.3%)	4 (11.1%)
不安／ふさぎ込み	問題なし	27 (75.0%)	−
	問題あり	4 (11.1%)	5 (13.9%)

−：該当例なし
Source：5.3.5.2.2.3 PEN-PV試験総括報告書 表 14.3.12.1

なお、試験終了時での EQ-5D-3L の VAS のベースラインからの変化量（中央値）は 0 であった（表 2.7.4-141）。

表 2.7.4-141 EQ-5D-3L の VAS の推移（PEN-PV 試験）

検査項目	評価時	n	平均値 (SD)	中央値	最小 / 最大
VAS (mm)	ベースライン時（0 週時）	36	82.2 (±14.79)	85.5	50 / 100
	試験終了時（12 週時）	36	82.1 (±14.82)	85.0	50 / 100
	ベースラインからの変化量	36	−0.0 (±6.91)	0.0	−20 / 19

Source：5.3.5.2.2.3 PEN-PV試験総括報告書 表 14.3.12.2

2.7.4.5 特別な患者集団及び状況下における安全性

2.7.4.5.1 内因性要因

HU 前治療の有無別の TEAE は、HU 前治療「有」の 15 例（51.7%）、HU 前治療「無」の 14 例（48.3%）に発現したが、HU 前治療の有無による TEAE の発現状況に大きな差は認められなかった（表 2.7.4-142）。

表 2.7.4-142 治験薬投与下の有害事象（TEAE）の概要：HU 前治療の有無別（A19-201 試験）

	N = 29			
	HU 前治療「有」		HU 前治療「無」	
	すべて 発現例数 (%)	治験薬との関連あり [1] 発現例数 (%)	すべて 発現例数 (%)	治験薬との関連あり [1] 発現例数 (%)
治験薬投与下の有害事象 (TEAE)	15 (51.7%)	15 (51.7%)	14 (48.3%)	14 (48.3%)
グレード 3 以上の TEAE	0	0	0	0
重篤な有害事象 (SAE)	1 (3.4%)	0	0	0
特に注目すべき有害事象 (AESI)	5 (17.2%)	2 (6.9%)	4 (13.8%)	3 (10.3%)
主要な心血管系の PV 関連事象	0	0	0	0
精神障害	1 (3.4%)	1 (3.4%)	1 (3.4%)	0
眼障害	0	0	1 (3.4%)	1 (3.4%)
免疫学的反応	1 (3.4%)	1 (3.4%)	2 (6.9%)	2 (6.9%)
グレード 2 以上の症状 [2]	3 (10.3%)	0	0	0
出血性の事象	0	0	1 (3.4%)	1 (3.4%)
試験中止に至った AE	1 (3.4%)	1 (3.4%)	0	0
試験中止に至った SAE	0	0	0	0
死亡に至った AE	0	0	0	0

1) 治験責任医師が「治験薬と関連あり」と評価した AE、治験薬との関連性「不明」の AE を含む
2) 以下の症状を含む：動悸、頻脈、頭痛、浮動性めまい、悪心、嘔吐、下痢
Source： 5.3.5.2-1 A19-201 試験総括報告書 表 14.3.1.2.2

2.7.4.5.2 外因性要因

A19-201 試験に組み入れられた例数（N = 29）は、PROUD-PV 試験の P1101 群に組み入れられた例数（N = 127）に比べて少数例であったが、両試験で比較的よくみられた TEAE は GGT 増加、疲労、貧血など、IFN のクラスエフェクトと考えられた（表 2.7.4-143）。血小板減少症、白血球減少症は PROUD-PV 試験で高率に発現したが、A19-201 試験では低率であった。

PROUD-PV 試験に比べて A19-201 試験で高率、高頻度と考えられた TEAE は、尿中 β_2 ミクログロブリン増加（8 例［27.6%］vs. 0 例）、血中クレアチニン増加（3 例［10.3%］ vs. 0 例）、脱毛症（16 例［55.2%］vs. 6 例［4.7%］）であった。これらの事象は PROUD-PV 試験で TEAE と評価されなかったものの、尿中 β_2 ミクログロブリン陽性例やクレアチニン異常高値（CTCAE 分類でグレード 1～3）が数例認められており、また脱毛症は IFN のクラスエフェクトとして既知の事象である。

したがって、両試験の組入れ症例に発現した TEAE に大きな差異はないと考えられる。

表 2.7.4-143 国内外試験で発現した TEAE（PT：いずれかの群で発現率 10%超）の比較
（A19-201 試験 vs. PROUD-PV 試験）

器官別大分類 基本語	A19-201 試験 （国内第 II 相） P1101 投与例 N = 29		PROUD-PV 試験 （海外第 III 相） P1101 群 N = 127		HU 群 N = 127	
	AEs	n (%)	AEs	n (%)	AEs	n (%)
治験薬投与下の有害事象 (TEAE)	292	29 (100.0%)	814	104 (81.9%)	747	111 (87.4%)
臨床検査						
尿中 β_2 ミクログロブリン増加	8	8 (27.6%)	0	0	0	0
ALT 増加	10	6 (20.7%)	10	9 (7.1%)	1	1 (0.8%)
AST 増加	12	5 (17.2%)	9	8 (6.3%)	1	1 (0.8%)
GGT 増加	7	5 (17.2%)	24	18 (14.2%)	1	1 (0.8%)
肝機能検査異常 1)	4	4 (13.8%)	9	7 (5.5%)	0	0
血中クレアチニン増加	3	3 (10.3%)	0	0	0	0
皮膚および皮下組織障害						
脱毛症	16	16 (55.2%)	9	6 (4.7%)	0	0
湿疹	8	4 (13.8%)	6	1 (0.8%)	1	1 (0.8%)
そう痒症	3	3 (10.3%)	41	10 (7.9%)	9	8 (6.3%)
一般・全身障害および投与部位の状態						
疲労	27	8 (27.6%)	43	16 (12.6%)	21	17 (13.4%)
インフルエンザ様疾患	16	8 (27.6%)	7	7 (5.5%)	2	2 (1.6%)
注射部位反応 2)	11	4 (13.8%)	4	2 (1.6%)	1	1 (0.8%)
発熱	11	4 (13.8%)	11	7 (5.5%)	3	2 (1.6%)
倦怠感 3)	4	3 (10.3%)	14	7 (5.5%)	7	5 (3.9%)
胃腸障害						
下痢	15	9 (31.0%)	15	8 (6.3%)	20	10 (7.9%)
齲歯	4	4 (13.8%)	0	0	0	0
悪心	1	1 (3.4%)	4	3 (2.4%)	19	15 (11.8%)
感染症および寄生虫症						
上咽頭炎 4)	5	5 (17.2%)	8	4 (3.1%)	10	8 (6.3%)
胃腸炎 5)	4	4 (13.8%)	1	1 (0.8%)	0	0
筋骨格系および結合組織障害						
筋肉痛	10	5 (17.2%)	13	11 (8.7%)	3	3 (2.4%)
関節痛	4	4 (13.8%)	24	12 (9.4%)	5	4 (3.1%)
背部痛	4	4 (13.8%)	9	9 (7.1%)	5	4 (3.1%)
血液およびリンパ系障害						
貧血	4	3 (10.3%)	9	8 (6.3%)	50	31 (24.4%)
血小板減少症	1	1 (3.4%)	35	19 (15.0%)	99	36 (28.3%)
白血球減少症	0	0	27	11 (8.7%)	53	27 (21.3%)

AE = 有害事象発現件数、n (%) = 有害事象発現例数（解析対象例数に対する%）、GGT = γ-グルタミルトランスフェラーゼ
MedDRA version：23.0（A19-201 試験）、18.1（PROUD-PV 試験）
1) PROUD-PV 試験では、基本語 Hepatic enzyme increased（肝酵素上昇）のデータを表示
2) PROUD-PV 試験では、基本語 Injection site erythema（注射部位紅斑）、Injection site pain（注射部位疼痛）、Injection site pruritus（注射部位そう痒感）のデータを集計して表示
3) PROUD-PV 試験では、基本語 Asthenia（無力症）のデータを表示
4) PROUD-PV 試験では、基本語 Nasopharyngitis（上咽頭炎）のデータを表示
5) PROUD-PV 試験では、基本語 Gastrointestinal viral infection（ウイルス性消化管感染）のデータを表示
Source： 5.3.5.2-1 A19-201 試験総括報告書 表 14.3.1.3.1, 14.3.1.3.2；5.3.5.1.1 PROUD-PV 試験総括報告書 表 14.3.1.1.2

2.7.4.5.3 薬物相互作用

ロペグインターフェロン アルファ-2b（P1101）との薬物相互作用試験は実施していない。

P1101 の代謝には、蛋白分解酵素が関与していると考えられ、また、P1101 の吸収、分布、排泄における輸送蛋白の関与は不明である。IFNα はチトクロム P450（CYP）のアイソザイムである CYP1A2、CYP2D6 の活性に影響を及ぼすことが知られている。

他のペグ化 IFNα 製剤の相互作用試験では、以下の情報が得られている。

- B 型肝炎患者にペグ化 IFNα-2a と telbivudine を併用すると、末梢神経障害の発症リスクが増加するため、両者は併用禁忌である。
- 健康成人男性を対象に、ペグ化 IFNα-2a 180 μg を 1 週ごとに 4 週間投与した結果、mephenytoin、dapsone、debrisoquine、tolbutamide の薬物動態プロファイルに影響を及ぼさなかったことから、CYP3A4、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6 の各アイソザイムの生体内代謝活性にペグ化 IFNα-2a は影響を及ぼさないことが示唆された。また、同試験ではテオフィリン（CYP1A2 基質）の AUC が 25%増加したことから、ペグ化 IFNα-2a が CYP1A2 活性を阻害することが示された。
- ペグ化 IFNα-2b の併用により tolbutamide（CYP2C9 基質）、midazolam（CYP3A4 基質）、dapsone（N-アセチルトランスフェラーゼ基質）との有意な相互作用は認められず、caffeine（CYP1A2 基質）、desipramine（CYP2D6 基質）の曝露量がわずかに増加した。

したがって、P1101 と CYP1A2 基質との併用には注意が必要であり、特にテオフィリンや methadone のような治療域の狭い基質との併用には注意が必要と考えられる。同様に、P1101 と CYP2D6 基質（例：vortioxetine、risperidone）の併用にも注意が必要であり、P1101 は CYP1A2、CYP2D6 の活性を阻害するため、これら医薬品の血中濃度を上昇させる可能性が考えられる。

なお、CYP2C9/19、CYP3A4、N-アセチルトランスフェラーゼで代謝される医薬品と P1101 との併用時には P1101 の用量調整は必要ないと考えられるが、骨髄抑制剤や化学療法剤との併用には注意が必要と考えられる。また、P1101 と麻薬、催眠剤、鎮静剤を併用する場合は注意が必要と考えられる。

2.7.4.5.4 妊娠及び授乳時の使用

P1101 臨床開発プログラム（A19-201 試験、PEGINVERA 試験、PROUD-PV 試験、CONTINUATION-PV 試験、PEN-PV 試験）中に妊娠例の報告はなかった。

欧州では、P1101 の市販後に、妊娠中の曝露（非重篤）が 1 例報告されている。臨床的な事象は発現せず、授乳の報告はなかった。PV 患者 1 例（女性、年齢不詳［報告書 No.：GB-20[redacted]-PEC-000180/GB-AOP-20[redacted]00229］）は Besremi®（ロペグインターフェロン アルファ-2b：1 日投与量－不明）で治療されていたが、妊娠後（妊娠日不明）に正常児を出産した。本報告書を受領した際、当該患者は妊娠 35 週目で、出産時の妊娠期間は報告されず、胎児、母体ともに良好であったため Besremi®を継続投与された。また、妊娠中に AE の発現はなかった。

妊娠可能な女性は、医師と相談しない限り、P1101 投与中は有効な避妊をすべきである。妊娠女性への IFNα 使用に関するデータはないか限定されたものであり、動物試験では IFNα の生殖毒性が示されていないが、他の IFNα 製剤を投与された霊長類では、流産作用が報告されている。

P1101 も同様の作用を有する可能性があり、妊娠中や避妊していない妊娠可能な女性には P1101 を推奨できない。また、P1101 のヒト乳汁中への移行は不明であり、新生児・乳児へのリスクを排除できない。子供の授乳ベネフィットと妊婦の治療ベネフィットを考慮して、授乳中止又は P1101 投与中止／投与中断を決定する必要がある。なお、P1101 投与が女性や男性の生殖能に及ぼす影響に関するデータはない。

2.7.4.5.5 過量投与

過量投与は PROUD-PV 試験中の 1 例（5[redacted] 歳、女性）で認められ、推奨開始用量の 10 倍量（1000 μg）を投与された（最大許容量は 500 μg）。当該 1 例はインフルエンザ様疾患（非重篤）を 3 日間発症し、パラセタモール服用、P1101 投与中断後に回復した。当該事象は、治験責任医師により「誤投与」と評価された。

2.7.4.5.6 薬物乱用

Besremi®（P1101）の欧州製品概要に示した以外に、利用可能なデータはない（欧州医薬品庁－欧州医薬品審査報告書：2019 年 5 月 8 日付）。

2.7.4.5.7 離脱症状及び反跳現象

Besremi®（P1101）の欧州製品概要に示した以外に、利用可能なデータはない（欧州医薬品庁－欧州医薬品審査報告書：2019 年 5 月 8 日付）。しかしながら、血液学的検査値は P1101 投与中に正常化することが確認されているため、当該治療の中止は、PV 患者の血液学的検査値のリバウンドを引き起こすことが推察される。

2.7.4.5.8 自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害

P1101 は自動車運転や機械操作にわずかに影響を及ぼすため、P1101 投与中に浮動性めまい、傾眠、幻覚を経験した患者は、自動車運転や機械操作を避けた方が良い。

2.7.4.6 市販後データ

ロペグインターフェロン アルファ-2b は、承認用量「0.5 mL 溶液中に 250 µg 又は 500 µg を含有する」のプレフィルドシリンジペン型 PV 治療薬として、最初 2019 年 2 月 15 日に欧州中央審査で承認され（EMEA/H/C/004128/0000）、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日時点では 34 ヵ国で承認されている。

2.7.4.6.1 市販後使用経験からの患者への累積曝露量と投与間隔

P1101 は WHO 薬物統計学共同研究センターによる 1 日用量（defined daily dose［DDD］）が規定されていない。したがって、患者への曝露量推定には、CONTINUATION-PV 試験（24 ヵ月時総括報告書）での維持用量（中央値 450 µg）に基づき DDD を計算した。各患者が 2 週ごとに P1101 を 450 µg 投与されたことを考慮すると、DDD は 32 µg となる。

$$\frac{450\ \mu g \div 14\ days}{1000} = 0.032\ mg\ (DDD)$$

報告期間中の P1101 の 1 日あたりの曝露回数（推定値）は、次の式に従って販売量から計算した。

$$1\text{ 日あたりの曝露回数（推定値）} = \frac{\text{P1101 の販売総量 (mg)}}{\text{DDD (mg)}}$$

P1101 の販売総量（mg）は、単位数（ペン）に製剤の力価（0.25 mg）を乗じ、合計して求めた（注：投与患者の年齢、性別、又は腎機能障害患者、肝機能障害患者などリスク集団への投与量、に関し利用可能なデータはない）。

$$\text{曝露回数（人-年）} = \frac{\text{1 日あたりの曝露回数（推定値）}}{365\text{ 日}}$$

ファーマエッセンシア社（PEC）管轄地域での患者への累積投与量

データ固定日（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）までに、1 日あたりの曝露回数（推定値）は累積で 937.5 回であったことから P1101 曝露回数（人-年）は 2.57 回と算出された（5.3.6-5 ロペグインターフェロン アルファ-2b 安全性定期報告［No.2］ 5.3.6-5）。

ビジネスパートナー（AOP Orphan Pharmaceuticals［AOP］）管轄地域での患者への累積投与量

データ固定日（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）までに、1 日あたりの曝露回数（推定値）は累積で 143734 であったことから P1101 曝露回数（人-年）は 393 と算出された（5.3.6-2 ロペグインターフェロン アルファ-2b 安全性定期報告［No.2］ 5.3.6-2）。

2.7.4.6.2 海外で報告された重篤な有害事象

データ固定日（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）までに P1101（ロペグインターフェロン アルファ-2b）臨床開発プログラムで報告された SAE の要約表を、表 2.7.4-144（治験依頼者：PEC）、表 2.7.4-145（治験依頼者：共同治験依頼者 AOP）に示す。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日までに、PEC には臨床試験で SAE 15 件が報告され、AOP には臨床試験で SAE 192 件が報告された。

国際誕生日からデータ固定日（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）までに、市販後で報告された P1101 の副作用を表 2.7.4-146 に示す。本表には副作用（重篤／非重篤）の自発報告、市販後の非介入試験や他の引用元からの重篤な副作用が含まれる。20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日までに累積で 250 件の AE に関連する 146 件の有効例（特に注目すべき状況を含む）が市販後の自発報告や非介入試験での発現例が世界中から報告された（臨床試験での報告例を除く）。

表 2.7.4-144 臨床試験で発現した重篤な有害事象（SAE）：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日まで
（治験依頼者：PEC）

器官別大分類 基本語	P1101 投与	PEG-Intron 投与	PEGASYS 投与	計
一般・全身障害および投与部位の状態	1	1	0	2
浮腫	0	1	0	1
突然死	1	0	0	1
感染症および寄生虫症	4	1	0	5
虫垂炎	2	0	0	2
胃腸炎	1	0	0	1
尿路感染	1	1	0	2
傷害、中毒および処置合併症	0	1	0	1
肋骨骨折	0	1	0	1
筋骨格系および結合組織障害	0	2	0	2
関節炎	0	1	0	1
筋肉痛	0	1	0	1
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	2	0	0	2
肺腺癌	1	0	0	1
骨髄線維症	1	0	0	1
妊娠、産褥および周産期の状態	0	0	1	1
稽留流産	0	0	1	1
精神障害	0	1	0	1
双極性障害	0	1	0	1
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2	0	0	2
間質性肺疾患	1	0	0	1
気胸	1	0	0	1
合計	**9**	**6**	**1**	**16**

MedDRA version：23.1
Source： 5.3.6-5 ロペグインターフェロン アルファ-2b 安全性定期報告（No.2） 表 28

表 2.7.4-145 臨床試験で発現した重篤な有害事象（SAE）：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日まで
（治験依頼者：共同治験依頼者 AOP）

器官別大分類 基本語	P1101 投与	P1101 + HU 投与	未投与
感染症および寄生虫症	24	0	0
虫垂炎	1	0	0
感染性胆管炎	1	0	0
憩室炎	2	0	0
心内膜炎	1	0	0
胃腸炎	1	0	0
眼帯状疱疹	1	0	0
毛巣嚢胞	1	0	0
肺炎	5	0	0
腎盂腎炎	1	0	0
敗血症	2	0	0
敗血症性ショック	1	0	0
副鼻腔炎	1	0	0
結核	1	0	0
尿路感染	4	0	0
創傷感染	1	0	0
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	12	0	0
副腎腺腫	1	0	0
基底細胞癌	2	0	0
胆管癌	1	0	0
結腸癌	1	0	0
神経膠芽細胞腫	2	0	0
骨髄線維症	1	0	0
直腸腺癌	1	0	0
精母細胞性セミノーマ	1	0	0
皮膚有棘細胞癌	1	0	0
甲状腺腺腫	1	0	0
血液およびリンパ系障害	3	0	0
貧血	1	0	0
小球性貧血	1	0	0
脾臓梗塞	1	0	0
代謝および栄養障害	0	0	1
低ナトリウム血症	0	0	1
精神障害	5	0	0
急性ストレス反応	1	0	0
適応障害	1	0	0
自殺既遂	1	0	0
うつ病	2	0	0
神経系障害	9	0	0
レヴィ小体型認知症	1	0	0
脳症	1	0	0
卒中の出血性変化	1	0	0
虚血性脳卒中	2	0	0
てんかん重積状態	1	0	0
一過性脳虚血発作	3	0	0
眼障害	1	0	0
複視	1	0	0
耳および迷路障害	1	0	0
突発性難聴	1	0	0

表 2.7.4-145 臨床試験で発現した重篤な有害事象（SAE）：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日まで
（治験依頼者：共同治験依頼者 AOP）（続き）

器官別大分類 基本語	P1101 投与	P1101 + HU 投与	未投与
心臓障害	8	1	1
急性心筋梗塞	1	0	0
不安定狭心症	1	0	1
心房細動	3	0	0
心房粗動	1	0	0
慢性心不全	1	0	0
洞性頻脈	1	0	0
上室性頻脈	0	1	0
血管障害	5	0	1
深部静脈血栓症	1	0	0
大腿動脈解離	0	0	1
高血圧	1	0	0
高血圧クリーゼ	1	0	0
末梢動脈閉塞性疾患	2	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2	0	0
胸膜肥厚	1	0	0
肺塞栓症	1	0	0
胃腸障害	8	0	0
痔瘻	1	0	0
下痢	1	0	0
腸憩室	1	0	0
出血性十二指腸潰瘍	1	0	0
嚥下障害	1	0	0
出血性胃腸潰瘍	1	0	0
胃食道逆流性疾患	1	0	0
大腸ポリープ	1	0	0
肝胆道系障害	3	0	0
急性胆嚢炎	1	0	0
胆石症	1	0	0
非急性ポルフィリン症	1	0	0
皮膚および皮下組織障害	1	0	0
臍血腫	1	0	0
筋骨格系および結合組織障害	6	0	0
関節痛	1	0	0
滑液包炎	1	0	0
椎間板突出	1	0	0
変形性関節症	2	0	0
関節リウマチ	1	0	0
腎および尿路障害	5	0	0
急性腎障害	2	0	0
膀胱移行上皮癌	1	0	0
出血性膀胱炎	1	0	0
尿管結石症	1	0	0
生殖系および乳房障害	2	0	0
前立腺炎	1	0	0
子宮ポリープ	1	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	8	0	0
死亡	1	0	0
疲労	1	0	0
全身健康状態悪化	1	0	0
インフルエンザ様疾患	1	0	0
多臓器機能不全症候群	1	0	0
末梢性浮腫	1	0	0
発熱	2	0	0

表 2.7.4-145 臨床試験で発現した重篤な有害事象（SAE）：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日まで
（治験依頼者：共同治験依頼者 AOP）（続き）

器官別大分類 基本語	P1101 投与	P1101 + HU 投与	未投与
臨床検査	4	0	0
抗甲状腺抗体陽性	2	0	0
抗核抗体増加	1	0	0
トランスアミナーゼ上昇	1	0	0
傷害、中毒および処置合併症	14	0	0
胸部損傷	2	0	0
鎖骨骨折	2	0	0
眼外傷	1	0	0
転倒	1	0	0
下肢骨折	1	0	0
処置後出血	1	0	0
肋骨骨折	1	0	0
頭蓋骨骨折	1	0	0
脊椎圧迫骨折	1	0	0
脾破裂	1	0	0
くも膜下出血	1	0	0
脛骨骨折	1	0	0
外科および内科処置	5	0	0
胆嚢切除	1	0	0
膝手術	1	0	0
末梢動脈内膜剥離術	1	0	0
腎嚢胞切除	1	0	0
肩関節形成	1	0	0
合計	**126**	**1**	**3**

MedDRA version：23.1
Source： 5.3.6-2 ロペグインターフェロン アルファ-2b 安全性定期報告（No.2） 表 29

表 2.7.4-146 市販後に報告された重篤／非重篤の副作用

器官別大分類 基本語	自発報告（規制当局、論文報告を含む）			非介入臨床研究他の情報源
	重篤	非重篤	計	重篤
血液およびリンパ系障害				
リンパ球減少症	0	1	1	0
脾臓梗塞	1	0	1	0
脾腫	0	2	2	0
小計	**1**	**3**	**4**	**0**
心臓障害				
急性冠動脈症候群	0	0	0	1
小計	**0**	**0**	**0**	**1**
眼障害				
ドライアイ	0	1	1	0
眼瞼紅斑	0	1	1	0
眼充血	0	1	1	0
視力障害	0	1	1	0
小計	**0**	**4**	**4**	**0**
胃腸障害				
腹痛	0	0	0	1
下痢	0	1	1	0
胃腸障害	0	0	0	1
膵脂肪変性	0	1	1	0
急性膵炎	1	0	1	0
小計	**1**	**2**	**3**	**2**

表 2.7.4-146 市販後に報告された重篤／非重篤の副作用（続き）

器官別大分類 基本語	自発報告（規制当局、論文報告を含む）			非介入臨床研究他の情報源
	重篤	非重篤	計	重篤
一般・全身障害および投与部位の状態				
無力症	0	1	1	0
悪寒	0	1	1	0
医療機器関連合併症	0	1	1	0
状態悪化	0	1	1	0
薬効欠如	0	2	2	0
未承認適応に対する薬効欠如	0	1	1	0
疲労	0	4	4	0
インフルエンザ様疾患	0	3	3	0
発熱	1	0	1	0
小計	**1**	**14**	**15**	**0**
肝胆道系障害				
脂肪肝	0	1	1	0
肝腫大	0	1	1	0
小計	**0**	**2**	**2**	**0**
免疫系障害				
自己免疫障害	1	0	1	0
小計	**1**	**0**	**1**	**0**
感染症および寄生虫症				
食道カンジタ症	0	1	1	0
小計	**0**	**1**	**1**	**0**
傷害、中毒および処置合併症				
偶発的製品曝露	0	2	2	0
医療機器使用の問題	0	2	2	0
妊娠時曝露	0	1	1	0
皮膚接触を介した曝露	0	1	1	0
医療機器による誤用量投与	0	2	2	0
投薬過誤	0	42	42	0
適応外使用	0	12	12	0
製品使用の問題	0	1	1	0
医療機器使用過程における誤った技法	0	2	2	0
小計	**0**	**65**	**65**	**0**
臨床検査				
血圧上昇	0	1	1	0
GGT 増加	1	0	1	0
肝酵素上昇	0	2	2	0
血小板数増加	0	1	1	0
赤血球数減少	0	1	1	0
体重減少	0	1	1	0
小計	**1**	**6**	**7**	**0**
筋骨格系および結合組織障害				
関節炎	0	1	1	0
四肢不快感	0	1	1	0
筋肉痛	0	2	2	0
変形性関節症	0	1	1	0
四肢痛	0	1	1	0
小計	**0**	**6**	**6**	**0**
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）				
皮膚リンパ腫	1	0	1	0
骨髄線維症	1	0	1	0
小計	**2**	**0**	**2**	**0**

表 2.7.4-146 市販後に報告された重篤／非重篤の副作用（続き）

器官別大分類 基本語	自発報告（規制当局、論文報告を含む）			非介入臨床研究他の情報源
	重篤	非重篤	計	重篤
神経系障害				
脳血管発作	1	0	1	0
浮動性めまい	0	1	1	0
痙攣発作	1	0	1	0
傾眠	0	2	2	0
失神	1	0	1	0
小計	**3**	**3**	**6**	**0**
製品の問題				
医療機器の問題	0	32	32	0
医療機器リーク	0	1	1	0
注射針の問題	0	10	10	0
小計	**0**	**43**	**43**	**0**
精神障害				
攻撃性	1	0	1	0
抑うつ気分	0	1	1	0
うつ病	0	2	2	0
易刺激性	0	2	2	0
小計	**1**	**5**	**6**	**0**
腎および尿路障害				
血尿	1	0	1	0
小計	**1**	**0**	**1**	**0**
呼吸器、胸郭および縦隔障害				
過換気	0	1	1	0
小計	**0**	**1**	**1**	**0**
生殖系および乳房障害				
精子無力症	0	0	0	1
小計	**0**	**0**	**0**	**1**
皮膚および皮下組織障害				
脱毛症	0	4	4	0
水原性そう痒症	0	1	1	0
皮膚乾燥	0	2	2	0
爪の障害	0	1	1	0
そう痒症	0	6	6	0
発疹	0	1	1	0
酒さ	0	1	1	0
皮膚剥脱	0	1	1	0
蕁麻疹	0	1	1	0
小計	**0**	**18**	**18**	**0**
合計	**12**	**173**	**185**	**4**

MedDRA version：23.1
Source： 5.3.6-5 ロペグインターフェロン アルファ-2b安全性定期報告（No.2） 表 30

2.7.4.7 付録

2.7.4.7.1 不安・抑うつ尺度（HADS）

（A：不安に関する評価項目、D：うつ病に関する評価項目）

A	緊張感がありますか？							
	3	ほとんどいつもある	2	しばしばある	1	時々ある	0	全くない
D	以前楽しんでいたことを今も楽しめますか？							
	0	以前と全く同じように楽しめる	1	以前ほど楽しめない	2	少ししか楽しめない	3	ほとんど楽しめない
A	何か恐ろしいことが今にも起きそうな恐怖感がありますか？							
	3	ひどい恐怖感が確実にある	2	あるが、それほどひどくない	1	少しあるが、気にならない	0	全くない
D	物事の面白い側面に気づき、笑うことができますか？							
	0	以前と同じように笑える	1	以前ほど笑えない	2	明らかに以前ほど笑えない	3	全く笑えない
A	心配ごとがありますか?							
	3	ほとんどいつもある	2	しばしばある	1	時々ある	0	ほとんどない
D	陽気な気分になりますか？							
	3	全くならない	2	あまりならない	1	時々なる	0	ほとんどいつもある
A	くつろいでリラックスできますか？							
	0	常にできる	1	たいていできる	2	あまりならない	3	全くできない
D	思考や動作が遅くなったように感じますか？							
	3	ほぼ常に感じる	2	しばしば感じる	1	時々感じる	0	全く感じない
A	胃が痛くなるような恐怖感がありますか？							
	0	全くない	1	時々ある	2	かなりある	3	しばしばある
D	自分の身なりに関心がなくなりましたか？							
	3	全く関心がない	2	本来あるべきレベルまでは気を配っていない	1	あまり気を配っていないかもしれない	0	今までと同じくらいに気を配っている
A	じっとしていられないような落ち着かない感じがしますか？							
	3	非常に強く感じる	2	かなり感じる	1	あまり感じない	0	全くない
D	物事を楽しみに待つことができますか?							
	0	以前と同じようにできる	1	以前ほどできない	2	明らかに以前ほどできない	3	ほとんどできない
A	突然パニックに陥りますか？							
	3	非常によくある	2	かなりある	1	あまりない	0	全くない
D	好きな本やラジオ、テレビ番組を楽しむことができますか？							
	0	たいてい楽しめる	1	時々楽しめる	2	あまり楽しめない	3	ほとんど楽しめない

2.7.4.7.2 参考文献

Bjelland I, Dahl AA, Haug TT, Neckelmann D. The validity of the Hospital Anxiety and Depression Scale. An updated literature review. J Psychosom Res. 2002 Feb;52(2):69-77. Review.

Kraus MR, Schäfer A, Csef H, Scheurlen M. Psychiatric side effects of pegylated interferon alfa-2b as compared to conventional interferon alfa-2b in patients with chronic hepatitis C. World J Gastroenterol. 2005 Mar 28;11(12):1769-74.

Olssøn I, Mykletun A and Dahl A. The hospital anxiety and depression rating scale: A cross-sectional study of psychometrics and case finding abilities in general practice. BMC Psychiatry. 2005, 5:46.

Snaith RP. The Hospital Anxiety and Depression Scale. Health Qual Life Outcomes. 2003 Aug 1;1:29.

Ropeginterferon alfa-2b
ベスレミ皮下注 250 μg シリンジ
ベスレミ皮下注 500 μg シリンジ

第 2 部 CTD の概要
2.7 臨床概要
2.7.5 参考文献

ファーマエッセンシアジャパン株式会社

2.7.5 参考文献

参考文献は各モジュールの末尾に記載した。

Ropeginterferon alfa-2b
ベスレミ皮下注 250 μg シリンジ
ベスレミ皮下注 500 μg シリンジ

第 2 部 CTD の概要
2.7 臨床概要
2.7.6 個々の試験のまとめ

ファーマエッセンシアジャパン株式会社

略号一覧表

略語・用語	内容
ADA	anti-drug antibody：抗薬物抗体
AE	adverse event：有害事象
AESI	adverse event of special interest：特に注目すべき有害事象
ALP	alkaline phosphatase：アルカリホスタファーゼ
ALT	alanine aminotransferase：アラニンアミノトランスフェラーゼ
ANA	anti-nuclear antibody：抗核抗体
ANC	absolute neutrophil counts：絶対好中球数
ANCOVA	analysis of covariance：共分散分析
ANOVA	analysis of variance：分散分析
AST	aspartate aminotransferase：アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AUC	area under the curve：濃度-時間曲線下面積
$AUC_{0-\infty}$、AUC_{0-t}	AUC from time 0 to infinite time：0 時間から無限時間まで外挿した AUC
AUC_{extra}、$AUC_{\%Extrap}$	percentage of AUC_{0-inf} of part extrapolated from the time of last quantifiable concentration to infinity：最終濃度測定可能な時点から無限時間まで外挿した部分の AUC_{inf} に対する割合
AUC_{last}、AUC_{0-inf}	AUC from time 0 to the time of last quantifiable concentration：0 時間から最終濃度測定可能時間までの AUC
$AUEC_{last}$	area under the serum biomarker effect-time curve：0 時間から最終測定時点までの効果-時間曲線下面積
β2M	beta2-microgloburin：β2-ミクログロブリン
BAT	best available therapy：利用可能な最良の治療
BLQ	below limit of quantification：定量下限未満
BMI	body mass index：ボディ・マス・インデックス
BUN	blood urea nitorogen：血中尿素窒素
CFB	change from baseline：ベースラインからの変化量
CHR	complete hematological response：血液学的完全奏効
CI	confidence interval：信頼区間
CL/F	apparent clearance：見かけの全身クリアランス
C_{max}	maximum observed concentration：最高濃度
C_{min}	minimum observed concentration：最低濃度
CMH	Cochran-Mantel-Haenszel：コクラン-マンテル-ヘンツェル
CMV	cytomegalovirus：サイトメガロウイルス
CR	complete response：完全奏効
C-SSRS	Columbia-Suicide Severity Rating Scale：コロンビア自殺重症度評価尺度
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events：有害事象共通用語規準
CV	coefficient of variation：変動係数
DAT	direct antiglobulin test：直接抗グロブリン試験
DMC	Data Monitoring Committee：データモニタリング委員会
DRT	disease response over time：経時的な疾患奏効率
ECG	electrocardiogram：心電図
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group：米国東海岸癌臨床試験グループ
ELN	European Leukemia NET：欧州白血病ネット
E_{max}	maximum serum biomarker response：最大血清中バイオマーカー反応
EQ-5D	EuroQOL 5 dimension：「移動の程度」「身の回りの管理」「ふだんの活動」「痛み/不快感」「不安/ふさぎ込み」の 5 問からなる QOL 尺度
EQ-5D-3L	EuroQOL 5 dimension 3-level：「移動の程度」「身の回りの管理」「ふだんの活動」「痛み/不快感」「不安/ふさぎ込み」の 5 問からなる QOL 尺度で、各項目の水準が 3 段階
ET	extension：延長

略語・用語	内容
FAS	Full Analysis Set：最大の解析対象集団
FDA	Food and Drug Administration：米国食品医薬品局
fT4	free thyroxine：遊離サイロキシン
Geo	geometric：幾何学の
GGT	γ-glutamyl transferase：γ-グルタミルトランスフェラーゼ
HADS	Hospital Anxiety and Depression Scale：不安・抑うつ尺度
HBV	hepatitis B virus：B 型肝炎ウイルス
HCT	hematocrit：ヘマトクリット
HCV	hepatitis C virus：C 型肝炎ウイルス
HGB	hemoglobin：ヘモグロビン
HIV	human immunodeficiency virus：ヒト免疫不全ウイルス
HU	hydroxyurea：ヒドロキシウレア
ICH	International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use：医薬品規制調和国際会議
IFN	interferon：インターフェロン
IND	Investigational New Drug Application：新薬治験開始申請
INR	International Normalized Ratio：国際標準比
ISR	incurred sample reanalysis：検体分析再現性
ITP	idiopathic thrombocytopenic purpura：特発性血小板減少性紫斑病
ITT	Intent-To-Treat
JAK2	Janus kinase 2：ヤヌスキナーゼ 2
k_{el}	elimination rate constant：消失速度定数
KM	Kaplan-Meier：カプラン・マイヤー
λ_z	apparent terminal rate constant：見かけの終末相速度定数
LDH	lactate dehydrogenase：乳酸脱水素酵素
LOCF	Last Observation Carried Forward
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities：国際医薬用語集
MF	myelofibrosis：骨髄線維症
MPN	myeloproliferative neoplasm：骨髄増殖性腫瘍
MTD	maximum tolerated dose：最大耐量
ND	not determined：測定不能
NSAID	Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drug：非ステロイド性抗炎症薬
NYHA	New York Heart Association：ニューヨーク心臓協会
OAS	2' 5'-oligoadenylate synthase：2',5'-オリゴアデニル酸合成酵素
P1101	Ropeginterferon alfa-2b：ロペグインターフェロン アルファ-2b
PD	pharmacodynamic(s) ：薬力学
PEG	polyethylene glycol：ポリエチレングリコール
PK	pharmacokinetic(s)：薬物動態
PLT	platelet：血小板
PPS	per protocol set：治験実施計画書遵守集団
PPSS	per protocol set for sensitivity analysis：感度分析用 PPS
PR	partial response：部分奏効
PV	polycythemia vera：真性多血症
PVSG	Polycythemia Vera Study Group
PT	preferred term：基本語
Q1、Q3	1st quartile，3rd quartile：25%点（第 1 四分位数）、75%点（第 3 四分位数）
QOL	quality of life：生活の質
QTc	corrected QT：心拍数で補正した QT
RBC	red blood cell：赤血球
RR	response rate ratio：奏効率の比
SAE	serious adverse event：重篤な有害事象

略語・用語	内容
SAP	statistical analysis plan：統計解析計画書
SCR	screening：スクリーニング
SD	standard deviation：標準偏差
SOC	system organ class：器官別大分類
SRC	Safety Review Committee：安全性評価委員会
SUSAR	suspected unexpected serious adverse reaction：治験薬に関連した予期せぬ重篤な有害事象（予期せぬ重篤な副作用）
$t_{1/2}$	terminal elimination half-life：終末相の消失半減期
TEAE	treatment-emergent adverse event：治験薬投与下に発現した有害事象
TgAb	thyroglobulin antibody：サイログロブリン抗体
t_{max}	time to C_{max}：C_{max} 到達時間
TPOAb	thyroid peroxidase antibody：甲状腺ペルオキシダーゼ抗体
TSH	thyroid stimulating hormone：甲状腺刺激ホルモン
ULN	upper limit of normal：基準範囲上限
VAS	visual analogue scale：ビジュアルアナログスケール
V_z/F、V_d/F	apparent volume of distribution：見かけの分布容積
WBC	white blood cell：白血球
WHO	World Health Organization：世界保健機構

目次

頁
略号一覧表 2
2.7.6 個々の試験のまとめ 11
2.7.6.1 A17-102 試験（第 I 相：海外） 14
2.7.6.1.1 試験の概要 14
2.7.6.1.2 目的 14
2.7.6.1.3 試験方法 14
2.7.6.1.4 計画された被験者数及び解析された被験者数 15
2.7.6.1.5 診断及び主要な組入れ基準 15
2.7.6.1.6 治療期間 15
2.7.6.1.7 被験薬、用量及び投与方法、ロット番号 15
2.7.6.1.8 対照薬、用量及び投与方法、ロット番号 16
2.7.6.1.9 評価基準 16
2.7.6.1.9.1 PK 16
2.7.6.1.9.2 薬力学 16
2.7.6.1.9.3 安全性 16
2.7.6.1.10 統計手法 16
2.7.6.1.10.1 PK 16
2.7.6.1.10.2 薬力学 17
2.7.6.1.10.3 安全性 17
2.7.6.1.11 要約－結論 17
2.7.6.1.11.1 被験者の内訳及び人口統計学的特性 17
2.7.6.1.11.2 安全性の結果 17
2.7.6.1.11.3 PK の結果 20
2.7.6.1.11.4 薬力学の結果 24
2.7.6.1.11.4.1 β2M 24
2.7.6.1.11.4.2 ネオプテリン 24
2.7.6.1.11.5 免疫原性の結果 24
2.7.6.1.12 全般的結論 25
2.7.6.2 A17-101 試験（第 I 相、中国） 26
2.7.6.2.1 試験の概要 26
2.7.6.2.2 目的 26
2.7.6.2.3 試験方法 26
2.7.6.2.4 計画された被験者数及び解析された被験者数 27
2.7.6.2.5 診断及び主要な組入れ基準 27
2.7.6.2.6 治療期間 27
2.7.6.2.7 被験薬、用量及び投与方法、ロット番号 27
2.7.6.2.8 対照薬、用量及び投与方法、ロット番号 27
2.7.6.2.9 評価基準 27
2.7.6.2.9.1 PK 27

2.7.6.2.9.2 PD 28
2.7.6.2.9.3 安全性 28
2.7.6.2.10 統計手法 28
2.7.6.2.10.1 PK 28
2.7.6.2.10.2 PD 28
2.7.6.2.10.3 安全性 28
2.7.6.2.10.4 免疫原性 29
2.7.6.2.11 要約－結論 29
2.7.6.2.11.1 被験者の内訳及び人口統計学的特性 29
2.7.6.2.11.2 安全性の結果 29
2.7.6.2.11.3 ロペグインターフェロン アルファ-2b 群の AE の概観 30
2.7.6.2.11.4 PK の結果 30
2.7.6.2.11.5 PD の結果 32
2.7.6.2.11.6 免疫原性の結果 33
2.7.6.2.12 全般的結論 33
2.7.6.3 A09-102 試験（第 I 相、海外） 34
2.7.6.3.1 試験の概要 34
2.7.6.3.2 目的 34
2.7.6.3.3 試験方法 34
2.7.6.3.4 計画された被験者数及び解析された被験者数 35
2.7.6.3.5 診断及び主要な組入れ基準 35
2.7.6.3.6 治療期間 35
2.7.6.3.7 被験薬、用量及び投与方法、ロット番号 35
2.7.6.3.8 対照薬、用量及び投与方法、ロット番号 35
2.7.6.3.9 評価基準 35
2.7.6.3.9.1 PK 35
2.7.6.3.9.2 PD 35
2.7.6.3.9.3 安全性 36
2.7.6.3.9.4 免疫原性 36
2.7.6.3.10 統計手法 36
2.7.6.3.10.1 有効性 36
2.7.6.3.10.2 PK 36
2.7.6.3.10.3 PD 36
2.7.6.3.10.4 安全性 36
2.7.6.3.11 要約－結論 36
2.7.6.3.11.1 被験者の内訳及び人口統計学的特性 36
2.7.6.3.11.2 有効性の結果 37
2.7.6.3.11.3 安全性の結果 37
2.7.6.3.11.4 PK の結果 37
2.7.6.3.11.5 PD の結果 38
2.7.6.3.12 全般的結論 39

2.7.6.4 PROUD-PV 試験（第 III 相、海外）.....40
2.7.6.4.1 試験の概要.....40
2.7.6.4.2 目的.....40
2.7.6.4.3 試験方法.....40
2.7.6.4.4 計画された被験者数及び解析された被験者数.....41
2.7.6.4.5 診断及び主要な組入れ基準.....41
2.7.6.4.5.1 選択基準.....41
2.7.6.4.5.2 除外基準.....42
2.7.6.4.6 被験薬、対照薬、用量及び投与方法、ロット番号.....43
2.7.6.4.7 評価項目.....43
2.7.6.4.7.1 有効性：主要評価項目.....43
2.7.6.4.7.2 有効性：副次評価項目.....43
2.7.6.4.7.3 安全性評価項目.....44
2.7.6.4.7.4 その他の評価項目.....44
2.7.6.4.8 統計手法.....44
2.7.6.4.8.1 解析対象集団.....44
2.7.6.4.8.2 サンプルサイズ.....44
2.7.6.4.8.3 有効性の解析.....45
2.7.6.4.8.4 安全性の解析.....45
2.7.6.4.9 要約－結論.....45
2.7.6.4.9.1 被験者の内訳及び人口統計学的特性.....45
2.7.6.4.9.2 有効性の結果.....46
2.7.6.4.9.3 安全性の結果.....49
2.7.6.5 CONTINUATION-PV 試験（第 IIIb 相、海外）.....52
2.7.6.5.1 試験総括報告書（24 ヵ月時）.....52
2.7.6.5.1.1 試験の概要.....52
2.7.6.5.1.2 目的.....52
2.7.6.5.1.3 試験方法.....52
2.7.6.5.1.4 計画された被験者数及び解析された被験者数.....53
2.7.6.5.1.5 診断及び主要な組入れ基準.....53
2.7.6.5.1.5.1 選択基準.....53
2.7.6.5.1.5.2 除外基準.....54
2.7.6.5.1.6 被験薬、対照薬、用量及び投与方法、ロット番号.....54
2.7.6.5.1.7 評価項目.....54
2.7.6.5.1.7.1 有効性：主要評価項目.....54
2.7.6.5.1.7.2 有効性：副次評価項目.....55
2.7.6.5.1.7.3 安全性評価項目.....55
2.7.6.5.1.8 統計手法.....55
2.7.6.5.1.8.1 解析対象集団.....55
2.7.6.5.1.8.2 サンプルサイズ.....56
2.7.6.5.1.8.3 統計解析.....56

2.7.6.5.1.8.4 有効性の解析 56
2.7.6.5.1.8.5 安全性の解析 56
2.7.6.5.1.9 要約－結論 57
2.7.6.5.1.9.1 被験者の内訳及び人口統計学的特性 57
2.7.6.5.1.9.2 有効性の結果 58
2.7.6.5.1.9.3 安全性の結果 63
2.7.6.5.2 試験総括報告書（36 ヵ月時） 66
2.7.6.5.2.1 試験の概要 66
2.7.6.5.2.2 目的 66
2.7.6.5.2.3 試験方法 66
2.7.6.5.2.4 計画された被験者数及び解析された被験者数 67
2.7.6.5.2.5 診断及び主要な組入れ基準 67
2.7.6.5.2.5.1 選択基準 67
2.7.6.5.2.5.2 除外基準 68
2.7.6.5.2.6 被験薬、対照薬、用量及び投与方法、ロット番号 68
2.7.6.5.2.7 評価項目 69
2.7.6.5.2.7.1 有効性：主要評価項目 69
2.7.6.5.2.7.2 有効性：副次評価項目 69
2.7.6.5.2.7.3 安全性評価項目 69
2.7.6.5.2.8 統計手法 69
2.7.6.5.2.8.1 解析対象集団 69
2.7.6.5.2.8.2 サンプルサイズ 70
2.7.6.5.2.8.3 統計解析 70
2.7.6.5.2.8.4 有効性の解析 70
2.7.6.5.2.8.5 安全性の解析 71
2.7.6.5.2.9 要約－結論 71
2.7.6.5.2.9.1 被験者の内訳及び人口統計学的特性 71
2.7.6.5.2.9.2 有効性の結果 72
2.7.6.5.2.9.3 安全性の結果 77
2.7.6.6 A19-201 試験（第 II 相、国内） 79
2.7.6.6.1 試験の概要 79
2.7.6.6.2 目的 79
2.7.6.6.3 試験方法 79
2.7.6.6.4 計画された被験者数及び解析された被験者数 79
2.7.6.6.5 診断及び主要な組入れ基準 79
2.7.6.6.5.1 選択基準 79
2.7.6.6.5.2 除外基準 80
2.7.6.6.6 被験薬、対照薬、用量及び投与方法、ロット番号 81
2.7.6.6.7 評価項目 82
2.7.6.6.7.1 有効性：主要評価項目 82
2.7.6.6.7.2 有効性：副次評価項目 82

2.7.6.6.7.3 探索的評価項目 82
2.7.6.6.7.4 安全性評価項目 82
2.7.6.6.8 統計手法 83
2.7.6.6.8.1 解析対象集団 83
2.7.6.6.8.2 サンプルサイズ 83
2.7.6.6.8.3 有効性の解析 83
2.7.6.6.8.4 安全性の解析 84
2.7.6.6.9 要約－結論 85
2.7.6.6.9.1 被験者の内訳及び人口統計学的特性 85
2.7.6.6.9.2 有効性の結果 86
2.7.6.6.9.3 安全性の結果 87
2.7.6.7 PEGINVERA 試験（第 I／II 相、海外） 89
2.7.6.7.1 試験の概要 89
2.7.6.7.2 目的 89
2.7.6.7.3 試験方法 89
2.7.6.7.4 計画された被験者数及び解析された被験者数 89
2.7.6.7.5 診断及び主要な組入れ基準 90
2.7.6.7.5.1 選択基準 90
2.7.6.7.5.2 除外基準 90
2.7.6.7.6 被験薬、対照薬、用量及び投与方法、ロット番号 91
2.7.6.7.7 評価項目 91
2.7.6.7.7.1 有効性 91
2.7.6.7.7.2 薬物動態 92
2.7.6.7.7.3 安全性 92
2.7.6.7.7.4 統計手法 93
2.7.6.7.7.4.1 サンプルサイズ 93
2.7.6.7.8 要約－結論 93
2.7.6.7.8.1 被験者の内訳及び人口統計学的特性 93
2.7.6.7.8.2 有効性の結果 94
2.7.6.7.8.3 安全性の結果 98
2.7.6.8 PEN-PV 試験（第 III 相、海外） 101
2.7.6.8.1 試験の概要 101
2.7.6.8.2 目的 101
2.7.6.8.3 試験方法 101
2.7.6.8.4 計画された被験者数及び解析された被験者数 102
2.7.6.8.5 診断及び主要な組入れ基準 102
2.7.6.8.5.1 選択基準 102
2.7.6.8.5.2 除外基準 103
2.7.6.8.6 被験薬、対照薬、用量及び投与方法、ロット番号 103
2.7.6.8.7 評価項目 104
2.7.6.8.7.1 主要評価項目 104

2.7.6.8.7.1.1 副次評価項目 104
2.7.6.8.8 統計手法 104
2.7.6.8.8.1 解析対象集団 104
2.7.6.8.8.2 サンプルサイズ 104
2.7.6.8.8.3 有効性の解析 105
2.7.6.8.8.4 安全性の解析 105
2.7.6.8.9 要約－結論 105
2.7.6.8.9.1 被験者の内訳及び人口統計学的特性 105
2.7.6.8.9.2 有効性の結果 106
2.7.6.8.9.3 安全性の結果 107

2.7.6　個々の試験のまとめ

臨床試験一覧表

試験の種類 試験 ID	試験の 目的	試験デザイン	治験薬 投与方法 投与経路	被験者数	対象	投与期間	試験の進行状況 報告書の種類 報告書の添付場所 （評価／参考）
国内試験							
第 I 相 A17-102 試験 [1)]	安全性 忍容性 薬物動態 薬力学	多施設共同 非盲検 並行群間 用量漸増	被験薬：P1101 （ロペグインターフェロン アルファ-2b） ・投与方法：100、200、300 又は 450 μg を単回投与 [2)] ・投与経路：皮下注	計画時：48 ・安全性解析対象：36 ・PK 解析対象：36 ・PD 解析対象：36	日本人及び白人 健康成人男性	Day 1 単回投与 Day 35 まで追跡	完了 完全な報告書 5.3.3.1.1 （評価資料）
海外試験							
第 I 相 A17-101 試験	安全性 忍容性 薬物動態 薬力学	単施設 非盲検 無作為化 並行群間 実薬対照 用量漸増	被験薬：P1101 （ロペグインターフェロン アルファ-2b） ・投与方法： 90、180 又は 270 μg を単回投与 ・投与経路：皮下注 対照薬：PEGASYS® ・投与方法：180 μg を単回投与 ・投与経路：皮下注	計画時：40 ・安全性解析対象：40 ・PK 解析対象：38 ・PD 解析対象：40	中国人 健康成人男性	Day 1 単回投与 Day 35 まで追跡	完了 完全な報告書 5.3.3.1.2 （参考資料）
第 I 相 A09-102 試験	安全性 忍容性 薬物動態 薬力学	単施設 二重盲検 無作為化 並行群間 実薬対照 用量漸増	被験薬：P1101 （ロペグインターフェロン アルファ-2b） ・投与方法：24、48、90、180、225 又は 270 μg を単回投与 ・投与経路：皮下注 対照薬：PEGASYS® ・投与方法：180 μg を単回投与 ・投与経路：皮下注	計画時：48 ・安全性、免疫原性解析対象：48 ・PK 解析対象：42 ・PD 解析対象：48	非日本人 健康成人男性	Day 1 単回投与 Day 35 まで追跡	完了 完全な報告書 5.3.3.1.3 （参考資料）

1）オーストラリアで実施
2）450 μg 投与は実施せず

試験の種類 試験 ID	試験の 目的	試験デザイン [1)]	治験薬 投与方法 投与経路	被験者数	対象	投与期間	試験の進行状況 報告書の種類 報告書の添付場所 （評価／参考）
国内試験							
第 II 相 A19-201 試験	有効性 安全性 薬物動態	多施設共同 非盲検 単群	被験薬：P1101 （ロペグインターフェロン アルファ-2b） ・投与方法：2 週ごとに 50～500 μg を投与 ・投与経路：皮下注	計画時：30 ・ITT 解析対象：29 ・安全性解析対象：29	真性多血症患者	12 ヵ月間	完了 完全な報告書 5.3.5.2.1 （評価資料）
第 III 相 A20-201 試験 [2)]	長期 投与時の 有効性 安全性	多施設共同 非盲検 単群	被験薬：P1101 （ロペグインターフェロン アルファ-2b） ・投与方法：2、3 又は 4 週ごとの投与スケジュールで最適な疾患奏効が得られる用量 ・投与経路：皮下注	27	真性多血症患者 本態性 血小板血症患者	実施中	実施中
海外試験							
第 I／II 相 PEGINVERA 試験 EudraCT No.: 2010-018768-18	用量検討 有効性 安全性 薬物動態	多施設共同 非盲検 単群 ステージ I 最大耐量 （MTD） の決定 ステージ II 継続試験	被験薬：P1101 （ロペグインターフェロン アルファ-2b） ステージ I ・投与方法：50～540 μg で単回投与 ・投与経路：皮下注 ステージ II ・投与方法：最初の 12 ヵ月間は 2 週ごとに 100～450 μg を投与。その後、治療ベネフィットが得られた患者には 4 週ごとへの切替えを許容 ・投与経路：皮下注	ステージ I 計画時：30 ・安全性解析対象：25 ステージ II 計画時：51 （ステージ I の 25 例 +追加 26 例） ・安全性解析対象：51	真性多血症患者	ステージ I 14 日間 ステージ II 最大 7.5 年間	完了 完全な報告書 5.3.5.2.2 （評価資料）
第 III 相 PROUD-PV 試験 EudraCT No.: 2012-005259-18	有効性 安全性	無作為化 多施設共同 非盲検 実薬対照 並行群間	被験薬：P1101 （ロペグインターフェロン アルファ-2b） ・投与方法：2 週ごとに 50～500 μg を投与 ・投与経路：皮下注 対照薬：ヒドロキシウレア（HU） ・投与方法：500～3000 mg／日を投与 ・投与経路：経口	計画時：250 ・解析対象：254	真性多血症患者	12 ヵ月間	完了 完全な報告書 5.3.5.1.1 （評価資料）

試験の種類 試験 ID	試験の 目的	試験デザイン 1)	治験薬 投与方法 投与経路	被験者数	対象	投与期間	試験の進行状況 報告書の種類 報告書の添付場所 （評価／参考）
第 IIIb 相 CONTINUATION -PV 試験 EudraCT No.: 2014-001357-17	長期 投与時の 有効性 安全性	多施設共同 非盲検 PROUD-PV 試験 の継続試験	被験薬：P1101 （ロペグインターフェロン アルファ-2b） ・投与方法：2、3 又は 4 週ごとの投与スケジュールで最適な疾患奏効が得られる用量 （0.5 mg/mL バイアルを使用し、PEN-PV 試験成績が利用可能後は、250 µg プレフィルドペンへの切替えを許容） ・投与経路：皮下注 対照：BAT （治験責任医師の裁量で利用可能な最良の治療）	計画時：最大 200 ・解析対象：171	真性多血症患者	実施中	実施中 24 ヵ月時報告書 5.3.5.1.2-1 （評価資料） 36 ヵ月時報告書 5.3.5.1.2-2 （評価資料）
第 III 相 PEN-PV 試験 EudraCT No.: 2014-001356-31	自己注射 の簡便性	単群 非対照	被験薬：P1101 （ロペグインターフェロン アルファ-2b） ・投与方法：2 週ごとに最適な疾患奏効が得られる用量（250 µg 又は 500 µg プレフィルドペンを用いた P1101 の自己注射） ・投与経路：皮下注	計画時：30 ・解析対象：36	真性多血症患者	12 週間	完了 完全な報告書 5.3.5.2.3 （参考資料）

1）各試験のデザインは以下のとおりであった。

- A20-201 試験（A19-201 試験、P1101 ET 試験［対象：本態性血小板血症］の継続試験）：A19-201 試験、P1101 ET 試験から A20-201 試験に移行し、A19-201 試験、P1101 ET 試験で決定した個々の最大耐量を継続投与し、P1101 長期投与を評価した。
- PEGINVERA 試験：ステージ I では、3 例／1 コホートで 3 + 3 用量漸増し、50～540 µg の 8 用量で MTD を決定した。ステージ II では、ステージ I に組み入れた 25 例に 26 例を追加し、個々に調整した最適用量の P1101 長期投与を評価した。
- CONTINUATION-PV 試験（PROUD-PV 試験の継続試験）：PROUD-PV 試験から CONTINUATION-PV 試験に移行し、PROUD-PV 試験での P1101 投与例は PROUD-PV 試験で決定した個々の最大耐量を継続投与し、HU 投与例は BAT 群に組み入れ、BAT に対する P1101 長期投与を評価した。
- PEN-PV 試験：PROUD-PV 試験の P1101 群完了例又は CONTINUATION-PV 試験の P1101 投与例を組み入れた。

2）A20-201 試験では、真性多血症患者に対する投与方法を示した（本態性血小板血症患者に対しては別途規定あり）。また、当該試験には真性多血症患者 27 例に加え、本態性血小板血症患者 40 例の組入れを予定。

2.7.6.1 A17-102 試験（第 I 相：海外）（5.3.3.1.1）

2.7.6.1.1 試験の概要

試験の標題	日本人及び白人健康被験者を対象に、ロペグインターフェロン アルファ-2b（P1101）の 4 用量を単回漸増投与したときの安全性、忍容性、薬物動態及び薬力学を比較・検討するための第 I 相ブリッジング試験
治験依頼者	PharmaEssentia Corporation
治験責任医師	2 施設の治験責任医師 2 名
実施医療機関	オーストラリアの 2 つの実施医療機関（[redacted]）
治験期間	最初の被験者登録日：2018 年 5 月 [redacted] 日 最後の被験者完了日：2019 年 7 月 [redacted] 日
開発フェーズ	第 I 相

2.7.6.1.2 目的

主要目的

日本人及び白人健康被験者を対象に、ロペグインターフェロン アルファ-2b（P1101）の 4 用量の単回漸増投与量（100、200、300 及び 450 μg）を皮下投与したときの安全性、忍容性及び薬物動態（PK）を比較・検討する。

副次的目的

日本人及び白人健康被験者を対象に、バイオマーカーである β2-ミクログロブリン（β2M）及びネオプテリンの薬力学（PD）に対するロペグインターフェロン アルファ-2b の効果を比較・検討する。

注：当初は 2',5'-オリゴアデニル酸合成酵（OAS）を検討する計画としていたが、OAS を定量するための市販キットが入手できなかったため、β2M に変更した。

2.7.6.1.3 試験方法

本試験は、日本人及び白人の健康被験者を対象に、ロペグインターフェロン アルファ-2b の 4 用量の単回漸増投与量（100、200、300 及び 450 μg）を皮下投与したときの安全性、忍容性、PK 及び PD を比較・検討する第 I 相多施設共同並行群間比較試験であった。

本試験では、日本人及び白人の健康男性適格被験者各 6 例からなる計 4 つのコホートが計画された。計画された投与量は、真性多血症（PV）の治療用量範囲を含むロペグインターフェロン アルファ-2b の最低用量 100 μg から、最高用量 450 μg までとした。しかしながら、コホート 3 終了後に試験を中止し、450 μg の投与は行わなかった。その結果、日本人男性被験者 18 名、白人男性被験者 18 名が試験に組み入れられた。複数のコホートに参加した被験者はおらず、すべての被験者がロペグインターフェロン アルファ-2b の単回投与を受けた。白人被験者と日本人被験者は、年齢（±10 歳）及びボディ・マス・インデックス（BMI）（±20%）をマッチングさせた。

試験期間中、実施医療機関において医師の厳重な監視の下で、ロペグインターフェロン アルファ-2b を被験者に単回投与した。被験者は投与前日に実施医療機関に入院し、投与後少なくとも 96 時間まで実施医療機関に滞在した。なお、健康被験者を対象とした先行試験で好中球の減少が認められていることから、好中球数が 2.0×10^9/L 未満の被験者は除外した。

また、潜在的に自殺リスクのある被験者を除外するために、自殺傾向の評価も行った。

更に、安全性上の理由から（絶対好中球数をモニタリングするため）、センチネル投与（日本人被験者 1 例、白人被験者 1 例）が設定された。センチネル投与は、各用量レベルにおいて、コホート内の残りの被験者に投与する 7 日前に実施した。治験責任医師は 7 日目までのすべての安全性データを確認し、用量増量の中止基準に合致しているかどうかを判断した。

計画された次用量への移行は、安全性評価委員会（SRC）が 15 日目までの全 6 例の被験者の安全性、PK 及び PD データを検討し、前用量で安全性及び忍容性に問題がないと判断した場合にのみ行われた。いずれかのコホートで用量増量の中止基準に抵触した場合、すべての安全性と利用可能な PK 及び PD データを検討した後、SRC は、より低い用量を検討するか、被験者を追加して現在の用量を再検討するか、現在の用量と次の計画された用量の中間の用量に増量するか、又は試験を中止するかを決定することとした。

コホート 1（用量 100 μg）及びコホート 2（用量 200 μg）の 15 日目のデータが得られた時点で、次用量への増量を決定するために SRC 会議を実施した。治験依頼者の助言により、コホート 3 が本試験の最終用量となり、コホート 4 には被験者を登録しないこととした。本試験の主要目的である、白人と日本人被験者の間で PK、PD、忍容性及び安全性の類似性を示すことは、PK の観点から完了した 3 用量（ロペグインターフェロン アルファ-2b の 100、200、300 μg）の結果から可能であると判断した。また、治験依頼者は、安全性上の懸念から 450 μg の用量まで漸増投与しないこととした。これは、インターフェロン製剤（一般的なアゴニスト製剤）でよく見られる事例である。

2.7.6.1.4 計画された被験者数及び解析された被験者数

適格な日本人健康男性 24 例と健康白人男性 24 例を、各 6 名 4 つのコホートに分けて、本試験に参加するよう計画された。

合計 36 例の健康被験者（日本人 18 例、白人 18 例）が試験に参加し、35 例が試験を完了した。安全性解析対象集団は 36 例、PK 解析対象集団は 36 例、PD 解析対象集団は 36 例であった。

コホート 3 の後、試験は中止された。

2.7.6.1.5 診断及び主要な組入れ基準

被験者は、18～50 歳の日本人及び白人の健康成人男性で、BMI が 18.5～30 kg/m^2 の被験者を対象とした。日本人被験者（日本生まれ）は、その両親及び祖父母とも日本生まれの一世で、日本以外の国での滞在歴は 10 年未満で、日本を離れてからの生活習慣に大きな変化がなかった者とした。白人被験者は、両親ともに白人の血を引いており、白人とはヨーロッパの原住民の子孫と定義した。被験者は、既往歴、スクリーニング検査時の身体所見及び 12 誘導心電図（ECG）から健康であると判断された。

2.7.6.1.6 治療期間

各被験者はロペグインターフェロン アルファ-2b の単回投与を受けた。

2.7.6.1.7 被験薬、用量及び投与方法、ロット番号

被験薬は、500 μg/mL のロペグインターフェロン アルファ-2b が充填された 1 mL プレフィルドシリンジ製剤として提供した。被験者には、100 μg（コホート 1）、200 μg（コホート 2）及び 300 μg（コホート 3）の用量に相当する 0.2、0.4 及び 0.6 mL の単回皮下投与を行った。なお、コ

ホート 3 の後に試験を中止したため、コホート 4（450 μg の用量）は開始しなかった。

ロット番号：[redacted]

2.7.6.1.8 対照薬、用量及び投与方法、ロット番号

該当なし

2.7.6.1.9 評価基準

2.7.6.1.9.1 PK

主要な PK 評価項目は以下のとおりである：

- 時間ゼロから最終測定時点までの血漿／血清中濃度-時間曲線下面積（AUC_{last}）
- 時間ゼロから無限大までの血漿／血清中濃度-時間曲線下面積（$AUC_{0-\infty}$）
- 最高血漿／血清中濃度（C_{max}）

副次的 PK 評価項目は以下のとおりである：

- C_{max} に到達した時間（t_{max}）
- 見かけの終末相速度定数（λ_z）
- 見かけの終末相半減期（$t_{1/2}$）
- 見かけの全身クリアランス（CL/F）
- 終末相に基づく見かけの分布容積（V_z/F）
- 用量で規格化した AUC_{last}（AUC_{last}/用量）
- 用量で規格化した $AUC_{0-\infty}$（$AUC_{0-\infty}$/用量］
- 用量で規格化した C_{max}（C_{max}/用量）

2.7.6.1.9.2 薬力学

血清中バイオマーカーである β2M 及びネオプテリンの PD 評価項目は以下のとおりである：

- 最大血清中バイオマーカー反応（E_{max}）
- E_{max} に到達した時間（TE_{max}）
- 時間ゼロから最終測定時点までの効果-時間曲線下面積（$AUEC_{last}$）

2.7.6.1.9.3 安全性

有害事象（AE）、注射部位反応、臨床検査値（血液学的検査、血清生化学検査、凝固検査、尿検査及び尿顕微鏡検査）、甲状腺機能、免疫原性、バイタルサイン及び 12 誘導 ECG

2.7.6.1.10 統計手法

2.7.6.1.10.1 PK

PK 解析対象集団を用いて PK 解析を実施した。血漿／血清中ロペグインターフェロン アルファ-2b 濃度及び PK パラメータは、各投与群及び民族について、必要に応じて一覧表、要約表及びグラフなどの記述統計量により解析した。

日本人被験者と白人被験者との比較（全体又は各用量での比較）は、民族を固定効果、用量（対数変換）及びスクリーニング検査時の体重を変量効果とした共分散分析（ANCOVA）モデルを用いて、$AUC_{0-\infty}$について対数変換した PK パラメータの探索的解析を実施した。また、AUC_{last} 及び

C_{max}についても同様に解析した。用量と民族の相互作用についても検討した。各パラメータについて、各民族のパラメータの対数値の平均値の差をとり、パラメータの平均比（日本人/白人）を算出した。幾何最小二乗平均値の比の90%信頼区間（CI）を算出した。

PKパラメータである$AUC_{0-\infty}$、AUC_{last}及びC_{max}について、パワーモデルを用いて用量比例性を検討した。

2.7.6.1.10.2 薬力学

PD解析対象集団を用いてPD解析を実施した。バイオマーカーであるβ2M及びネオプテリンの血清中濃度の実測値及びベースラインからの変化量（CFB）並びにパラメータを、投与群及び民族ごとに、必要に応じて一覧表、要約表、及びグラフなどの記述統計量によって示した。

2.7.6.1.10.3 安全性

安全性解析対象集団について、すべての安全性解析を実施した。AEは、Medical Dictionary for Regulatory Activities（MedDRA）バージョン21.0を用いてコード化した。AE、注射部位反応、臨床検査、甲状腺機能検査、免疫原性、バイタルサイン及び12誘導ECGの結果を含むすべての安全性評価は、必要に応じて投与群及び民族ごとに一覧表に示し、要約した。コロンビア自殺重症度評価尺度（C-SSRS）の結果を一覧表に示した。

2.7.6.1.11 要約ー結論

2.7.6.1.11.1 被験者の内訳及び人口統計学的特性

適格性基準のとおり、被験者は全員男性であった。被験者の年齢、身長、体重及びBMIは、用量群及び民族を問わずほぼ同じであり、日本人健康被験者の中央値は、それぞれ27歳、169 cm、61.4 kg及び20.54 kg/m^2であった。白人健康被験者の中央値は、それぞれ28歳、180 cm、81.5 kg及び25.58 kg/m^2であった。

2.7.6.1.11.2 安全性の結果

日本人及び白人の健康被験者を対象に、ロペグインターフェロン アルファ-2bを100、200及び300 μgの用量で単回皮下投与したときの安全性及び忍容性は、日本人と白人の被験者で同様であった（表 2.7.6.1-1）

- 全体的に最も多く報告された治験薬投与後に発現したAE（TEAE）は、頭痛、注射部位紅斑、及び好中球減少症であった。報告されたAEは総じて両民族間で同様であったが、日本人被験者では筋肉痛、白人被験者では注射部位紅斑の発現割合がわずかに高かった。
- 全般的に、両民族ともに頭痛の発現割合は用量に応じて増加した。また、日本人被験者では高用量で筋肉痛の発現割合が高く、白人被験者では高用量で発熱の発現割合が高かった。
- 治験責任医師により、治験薬との関連ありと評価されたAEで最も多かった事象は、注射部位紅斑、頭痛及び好中球減少症であった。治験薬に関連した頭痛及び筋肉痛の発現割合は、日本人被験者で高く、一方、治験薬に関連した注射部位紅斑及び好中球減少症の発現割合は、白人被験者で高かった。
- 日本人被験者では、治験薬に関連した筋肉痛の発現割合が用量に応じて増加し、白人被験者では、好中球減少症及び治験薬に関連した発熱の発現割合が増加した。治験薬に関連した頭痛の発現割合は両民族で同程度であった。

- 注射部位紅斑、注射部位疼痛及び注射部位内出血などの注射部位反応を示した被験者の全体的な割合は、両民族間で同程度であった。
- 200 μg コホートで日本人被験者に報告された重度で治験薬と因果関係のある非重篤な好中球減少症 1 件を除き、報告された TEAE のほとんどは軽度又は中等度であった。
- 重篤な AE（SAE）及び試験中止に至った AE は報告されず、試験期間中に死亡した被験者もいなかった。
- 臨床検査値、心機能、甲状腺機能のいずれにおいても、民族による違いは認められなかった。
- いずれの ECG パラメータにおいても投与群間の差は認められなかったが、300 μg を投与された被験者では、臨床的に重要ではない ECG 異常が多く認められた。
- バイタルサイン及び身体所見を解析した結果、日本人及び白人被験者において、ロペグインターフェロン アルファ-2b の投与による臨床的な影響は認められなかった。

表 2.7.6.1-1　民族及び用量コホート別の治験薬投与後に発現した AE の要約（安全性解析対象集団）

		Japanese				Caucasian				
	Statistic	100 µg (N=6)	200 µg (N=6)	300 µg (N=6)	Total (N=18)	100 µg (N=6)	200 µg (N=6)	300 µg (N=6)	Total (N=18)	Overall (N=36)
Number of subjects with TEAEs	n (%)	5 (83.3)	6 (100.0)	5 (83.3)	16 (88.9)	5 (83.3)	6 (100.0)	6 (100.0)	17 (94.4)	33 (91.7)
Number of subjects with related TEAEs	n (%)	4 (66.7)	6 (100.0)	5 (83.3)	15 (83.3)	4 (66.7)	5 (83.3)	6 (100.0)	15 (83.3)	30 (83.3)
Number of subjects with mild TEAEs	n (%)	3 (50.0)	3 (50.0)	0 (0.0)	6 (33.3)	4 (66.7)	3 (50.0)	5 (83.3)	12 (66.7)	18 (50.0)
Number of subjects with moderate TEAEs	n (%)	2 (33.3)	2 (33.3)	5 (83.3)	9 (50.0)	1 (16.7)	3 (50.0)	1 (16.7)	5 (27.8)	14 (38.9)
Number of subjects with severe TEAEs	n (%)	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	1 (5.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.8)
Number of subjects with SAEs	n (%)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
TEAEs leading to discontinuation from study	n (%)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
TEAEs leading to death	n (%)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

Source: Table 14.3.1.1, Table 14.3.1.3, Table 14.3.1.4, Listing 14.3.2.1, Listing 14.3.2.2, Listing 14.3.2.3

Abbreviations: N, total number of patients; n, number of patients with an observation; SAE, serious adverse event; TEAE, treatment-emergent adverse event.

2.7.6.1.11.3 PK の結果

AUC 及び C_{max} の幾何平均値の比較から、各用量群において、日本人は白人に比べて曝露量が高かった（表 2.7.6.1-2、表 2.7.6.1-3 及び表 2.7.6.1-4）。

t_{max} の中央値は、100 μg 及び 300 μg 群では両民族間でほぼ同程度であり、約 96～111 時間であった。200 μg 投与後の t_{max} の中央値は、白人被験者では約 84 時間であったのに対し、日本人被験者では約 108 時間であった。

日本人被験者では、$t_{1/2}$ の幾何平均値は、3 用量群で約 48～57 時間であった。白人被験者では、$t_{1/2}$ の幾何平均値は 31～75 時間であり、300 μg 群で長かった。

用量（100～300 μg）及び体重の共変量を含む主要な統計解析結果から、日本人被験者におけるロペグインターフェロン アルファ-2b の曝露量は、$AUC_{0-\infty}$及び AUC_{last} に基づくと、白人被験者と比較してそれぞれ約 1.7 倍及び 2 倍高かった。また、同一用量範囲において、日本人被験者の C_{max} は白人被験者に比べて約 1.25 倍高かった。

用量と曝露変数である $AUC_{0-\infty}$、AUC_{last} 及び C_{max} の関係の傾きは、両民族とも 1 より大きかった。このことから、日本人及び白人被験者において、ロペグインターフェロン アルファ-2b の曝露量の増加は、100～300 μg の用量範囲で、用量比を上回る増加を示した。

表 2.7.6.1-2　100 μg を単回皮下投与したときのロペグインターフェロン アルファ-2b の民族別の血清 PK パラメータの記述統計量（PK 解析対象集団）

Ethnic Group/ Statistic	$AUC_{0-\infty}$ (ng•h/mL)	$AUC_{0-\infty}/D$ (ng•h/mL/μg)	AUC_{last} (ng•h/mL)	$AUC_{(0-last)}/D$ (ng•h/mL/μg)	C_{max} (ng/mL)	C_{max}/D (ng/mL/μg)	t_{max} (h)	$t_{1/2}$ (h)	CL/F (L/h)	V_z/F (L)
Japanese (N=6)										
n	3	3	6	6	6	6	6	3	3	3
Mean	1927	19.27	1445	14.45	8.421	0.08421	ND	68.95	0.06474	4.849
SD	1046	10.46	879.7	8.797	2.980	0.02980	ND	44.91	0.03738	1.195
CV%	54.3	54.3	60.9	60.9	35.4	35.4	ND	65.1	57.7	24.6
Minimum	944	9.44	434	4.34	3.33	0.0333	95.00	22.8	0.0331	3.48
Median	1810	18.1	1300	13.0	8.52	0.0852	110.73	71.6	0.0552	5.37
Maximum	3030	30.3	2940	29.4	11.4	0.114	170.73	113	0.106	5.70
Geo Mean	1729	17.29	1222	12.22	7.836	0.07836	ND	56.82	0.05783	4.740
Geo CV%	63.7	63.7	73.9	73.9	47.8	47.8	ND	98.4	63.7	27.3
Caucasian (N=6)										
n	3	3	5	5	5	5	5	4	3	3
Mean	1510	15.10	944.9	9.449	4.491	0.04491	ND	67.17	0.08498	6.183
SD	987.2	9.872	1021	10.21	3.588	0.03588	ND	39.62	0.04449	5.527
CV%	65.4	65.4	108.1	108.1	79.9	79.9	ND	59.0	52.3	89.4
Minimum	791	7.91	76.9	0.769	0.593	0.00593	36.07	8.38	0.0379	1.53
Median	1100	11.0	790	7.90	3.74	0.0374	96.00	83.1	0.0906	4.73
Maximum	2640	26.4	2610	26.1	8.32	0.0832	144.20	94.0	0.126	12.3
Geo Mean	1320	13.20	490.5	4.905	3.021	0.03021	ND	48.29	0.07574	4.462
Geo CV%	68.6	68.6	262.7	262.7	159.0	159.0	ND	171.1	68.6	140.5

Source: Table 14.2.2

Abbreviations: CV%, coefficient of variation; D, dose; Geo, geometric; SD, standard deviation; ND, not determined.

表 2.7.6.1-3　200 μg を単回皮下投与したときのロペグインターフェロン アルファ-2b の民族別の血清 PK パラメータの記述統計量（PK 解析対象集団）

Ethnic Group/ Statistic	$AUC_{0-\infty}$ (ng•h/mL)	$AUC_{0-\infty}$/D (ng•h/mL/μg)	AUC_{last} (ng•h/mL)	AUC_{last}/D (ng•h/mL/μg)	C_{max} (ng/mL)	C_{max}/D (ng/mL/μg)	t_{max} (h)	$t_{1/2}$ (h)	CL/F (L/h)	V_z/F (L)
Japanese (N=6)										
n	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
Mean	6517	32.58	6230	31.15	35.21	0.1760	ND	67.11	0.03351	2.777
SD	2251	11.26	2106	10.53	11.19	0.05595	ND	51.46	0.01029	1.839
CV%	34.5	34.5	33.8	33.8	31.8	31.8	ND	76.7	30.7	66.2
Minimum	4080	20.4	4080	20.4	22.0	0.110	36.00	14.2	0.0191	0.805
Median	5920	29.6	5500	27.5	33.3	0.167	108.07	64.0	0.0338	2.72
Maximum	10500	52.3	9850	49.3	49.2	0.246	168.28	133	0.0490	5.23
Geo Mean	6225	31.13	5964	29.82	33.72	0.1686	ND	47.52	0.03213	2.203
Geo CV%	33.5	33.5	32.5	32.5	33.2	33.2	ND	127.8	33.5	92.8
Caucasian (N=6)										
n	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
Mean	3643	18.22	3534	17.67	19.22	0.09611	ND	52.07	0.1242	4.303
SD	2876	14.38	2759	13.80	10.54	0.05269	ND	56.76	0.1347	3.003
CV%	78.9	78.9	78.1	78.1	54.8	54.8	ND	109.0	108.5	69.8
Minimum	525	2.63	516	2.58	6.30	0.0315	36.05	8.38	0.0256	1.45
Median	3200	16.0	3090	15.4	19.0	0.0948	84.04	20.3	0.0790	3.93
Maximum	7810	39.0	7480	37.4	34.3	0.171	147.97	141	0.381	9.39
Geo Mean	2530	12.65	2473	12.36	16.55	0.08277	ND	30.52	0.07905	3.480
Geo CV%	137.5	137.5	135.3	135.3	69.8	69.8	ND	161.1	137.5	83.3

Source: Table 14.2.2

Abbreviations: CV%, coefficient of variation; D, dose; Geo, geometric; SD, standard deviation; ND, not determined.

表 2.7.6.1-4　300 μg を単回皮下投与したときのロペグインターフェロン アルファ-2b の民族別の血清 PK パラメータの記述統計量（PK 解析対象集団）

Ethnic Group/ Statistic	$AUC_{0-\infty}$ (ng•h/mL)	$AUC_{0-\infty}$/D (ng•h/mL/μg)	AUC_{last} (ng•h/mL)	$AUC_{last)}$/D (ng•h/mL/μg)	C_{max} (ng/mL)	C_{max}/D (ng/mL/μg)	t_{max} (h)	$t_{1/2}$ (h)	CL/F (L/h)	V_z/F (L)
Japanese (N=6)										
n	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
Mean	7843	26.14	7658	25.53	41.40	0.1380	ND	66.52	0.03917	3.621
SD	1345	4.483	1362	4.540	15.47	0.05155	ND	48.75	0.006492	2.468
CV%	17.1	17.1	17.8	17.8	37.4	37.4	ND	73.3	16.6	68.2
Minimum	6400	21.3	6140	20.5	17.4	0.0580	36.00	9.07	0.0301	0.458
Median	7800	26.0	7570	25.2	40.6	0.135	108.08	56.8	0.0385	3.43
Maximum	9980	33.3	9700	32.3	62.2	0.207	239.77	131	0.0469	7.46
Geo Mean	7750	25.83	7559	25.20	38.51	0.1284	ND	48.03	0.03871	2.682
Geo CV%	17.0	17.0	17.8	17.8	46.7	46.7	ND	130.8	17.0	128.5
Caucasian (N=6)										
n	4	4	6	6	6	6	6	5	4	4
Mean	5433	18.11	3933	13.11	18.99	0.06329	ND	111.8	0.08309	5.550
SD	3468	11.56	3336	11.12	13.05	0.04348	ND	97.85	0.06788	2.271
CV%	63.8	63.8	84.8	84.8	68.7	68.7	ND	87.5	81.7	40.9
Minimum	1640	5.48	227	0.756	3.25	0.0108	48.02	16.4	0.0299	3.46
Median	5030	16.8	3460	11.5	17.6	0.0588	108.31	108	0.0600	5.05
Maximum	10000	33.4	9540	31.8	35.5	0.118	192.25	264	0.183	8.64
Geo Mean	4513	15.04	2409	8.031	14.29	0.04763	ND	74.72	0.06648	5.227
Geo CV%	87.0	87.0	216.6	216.6	115.5	115.5	ND	153.4	87.0	41.1

Source: Table 14.2.2

Abbreviations: CV%, coefficient of variation; D, dose; Geo, geometric; SD, standard deviation; ND, not determined.

2.7.6.1.11.4 薬力学の結果

2.7.6.1.11.4.1 β2M

両民族群において、各用量を単回投与後の測定時点別のβ2M濃度のCFBの平均値の最大値は、用量の増加に伴い増大した。日本人被験者におけるβ2M濃度のCFBの平均値の最大値は1.011～1.445 mg/Lであった。一方、白人被験者におけるβ2M濃度のCFBの平均値の最大値は0.7685～1.649 mg/Lであった。

β2MのCFBの平均$AUEC_{last}$及び平均E_{max}は、日本人被験者と白人被験者で大部分が重なり合っていた。日本人被験者におけるβ2MのCFBの平均$AUEC_{last}$は、用量の増加に伴って335.3 µg•h/mLから498.3 µg•h/mLへと増加した。一方、白人被験者におけるβ2MのCFBの平均$AUEC_{last}$は、用量の増加に伴って195.5 µg•h/mLから581.2 µg•h/mLへと増加した。日本人被験者におけるβ2MのCFBの平均E_{max}は、用量の増加に伴って1.062 µg/mLから1.519 µg/mLへと増加した。一方、白人被験者におけるβ2MのCFBの平均E_{max}は、用量の増加に伴って0.9853 µg/mLから1.757 µg/mLへと増加した。

2.7.6.1.11.4.2 ネオプテリン

両民族群において、各用量を単回皮下投与後の測定時点別のネオプテリン濃度の平均CFBの最大値は、用量の増加に伴って増加した。日本人被験者の各用量におけるネオプテリン濃度の平均CFBの最大値は13.62～33.97 nMであった。一方、白人被験者におけるネオプテリン濃度の平均CFBの最大値は15.46～29.89 nMであった。

ネオプテリンのCFBの平均$AUEC_{last}$及び平均E_{max}は、日本人被験者と白人被験者で大部分が重なり合っていた。日本人被験者におけるネオプテリンのCFBの平均$AUEC_{last}$は、用量の増加に伴って2977 nmol•h/Lから6871 nmol•h/Lへと増加した。同様に、白人被験者におけるネオプテリンのCFBの平均$AUEC_{last}$は、用量の増加に伴って2815 nmol•h/Lから6760 nmol•h/Lへと増加した。日本人被験者におけるネオプテリンのCFBの平均E_{max}は、用量の増加に伴って14.77 nmol/Lから35.69 nmol/Lへと増加した。同様に、白人被験者におけるネオプテリンのCFBの平均E_{max}は、用量の増加に伴って17.06 nmol/Lから31.97 nmol/Lへと増加した。

2.7.6.1.11.5 免疫原性の結果

いずれの民族においても、ベースライン時にロペグインターフェロン アルファ-2bに対する抗薬物抗体（ADA）陽性と判定された被験者はいなかった。すべての用量群で、15日目までに日本人被験者3例と白人被験者2例がロペグインターフェロン アルファ-2bに対するADA陽性を示した。試験終了来院までに、日本人被験者18例中4例（22.2%）、白人被験者18例中2例（11.1%）がロペグインターフェロン アルファ-2bに対するADA陽性を示した。すべての被験者で、15日目にロペグインターフェロン アルファ-2bに対するADA陽性が認められた。

ADA陽性被験者におけるロペグインターフェロン アルファ-2bの幾何平均AUC_{last}は、非陽性被験者に比べて約50%低く、それぞれ1306 ng•h/mL及び2775 ng•h/mLであった。ADA陽性はロペグインターフェロン アルファ-2bの幾何平均C_{max}に影響を及ぼさなかった。ADA陽性被験者では、算出可能な$t_{1/2}$値が約8～35時間と非陽性被験者と比較して短く、CL/Fが高い傾向にあった。

ADA陽性被験者におけるβ2MのCFBの平均$AUEC_{last}$は、非陽性被験者に比べて約70%低く、それぞれ139.0 µg•h/mL及び463.5 µg•h/mLであった。ADA陽性は、ß2MのCFBの平均E_{max}に基

本的に影響しなかった。

ADA 陽性被験者におけるネオプテリンの CFB の平均 $AUEC_{last}$ は、非陽性被験者に比べて約25%低く、それぞれ 3978 h•nmol/L 及び 5211 h•nmol/L であった。ADA 陽性は、ネオプテリンの CFB の平均 E_{max} に基本的に影響しなかった。

2.7.6.1.12 全般的結論

ロペグインターフェロン アルファ-2b を健康被験者に 300 µg まで単回投与しても安全であり、これまでのインターフェロンの使用経験と比較して、予期せぬ安全性上の知見は認められなかった。

2.7.6.2 A17-101 試験（第 I 相、中国）（5.3.3.1.2）

2.7.6.2.1 試験の概要

試験の標題	中国人の健康成人被験者を対象に、ロペグインターフェロン アルファ-2b（P1101）の安全性、忍容性、薬物動態及び薬力学を評価することを目的とし、PEGASYS® 180 μg を実薬対照とした単回投与、用量漸増、第 I 相臨床試験
治験依頼者	PharmaEssentia Corporation
治験責任医師	[redacted]
実施医療機関	[redacted] 中国
治験期間	20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日－20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日
開発フェーズ	第 I 相

2.7.6.2.2 目的

主要目的

中国人の健康成人男女被験者を対象に、ロペグインターフェロン アルファ-2b（P1101）の用量漸増単回皮下投与したときの安全性、忍容性及び PK 特性を、PEGASYS® 180 μg 投与を実薬対照として比較・評価する。

副次的目的

バイオマーカーである OAS、ネオプテリン及び β2M に対するロペグインターフェロン アルファ-2b の PD 特性を評価する。

2.7.6.2.3 試験方法

本試験は、単施設で実施された第 I 相用量漸増試験である。4 つのコホート（各用量につき 1 コホート）が設定された。PEGASYS® 180 μg の実薬対照群と、3 用量のロペグインターフェロン アルファ-2b（90、180 及び 270 μg）群を設定した。なお、本試験はオープンデザインであり、盲検化は行っていない。

各コホートには 10 例が組み入れられ、そのうち、被験者はロペグインターフェロン アルファ-2b 180 μg 群及び PEGASYS® 180 μg 群に 1：1 の比で無作為に割り付けられた。各コホートの被験者には、以下に詳述するように、ロペグインターフェロン アルファ-2b 又は PEGASYS®を単回皮下投与した。

	P1101 dose (N=10)	**PEGASYS® dose (N=10)**
1	Ropeginterferon alfa-2b (P1101) 90 μg	-
2	Ropeginterferon alfa-2b (P1101) 180 μg	PEGASYS® 180 μg
3	Ropeginterferon alfa-2b (P1101) 270 μg	-

ロペグインターフェロン アルファ-2b の投与（90、180 及び 270 μg）は、低用量から高用量の順に実施した。低用量群は、単回投与後 15 日間にわたり観察を行い、安全性審査チームの共同審査セキュリティデータに重大な安全性上のリスクが認められない場合（安全性上のリスクとは、各用量の被験者総数の 33%以上が、バイタルサイン、12 誘導 ECG、臨床検査値の異常など、治験責任医師が判断したグレード 3 以上の治験薬に関連した副作用が発現した場合）、次用量に増量することとした。

ロペグインターフェロン アルファ-2b 90 μg 投与群では 10 例に同時に投与した。ロペグインターフェロン アルファ-2b 180 μg 投与群及び 270 μg 投与群では被験者 3 例に先行投与し、投与後 4 日間の観察を行い、治験薬に関連した SAE 又は予期せぬ SAE（SUSAR）が発現しなかった場合は、残りの被験者 7 例に引き続いて投与した。全被験者とも観察期間は 35 日間であった。

2.7.6.2.4 計画された被験者数及び解析された被験者数

健康男女被験者 40 例を本試験に登録し、PEGASYS® 180 μg 群に 10 例、ロペグインターフェロン アルファ-2b 投与群に 30 例（各用量に 10 例ずつ、用量は 90～270 μg）を組み入れる計画とした。男性又は女性の被験者数は、各投与群の全被験者の 1/3 以上とした。

被験者 40 例を登録し、無作為に割り付けた。各群に被験者 10 例を割り当てた。追跡調査不能となった被験者はいなかった。40 例（100.00%）が安全性解析対象集団とされ、38 例（95.00%）を PK 解析対象集団に含めた。180 μg のロペグインターフェロン アルファ-2b を投与された被験者 1 例及び PEGASYS® 180 μg を投与された被験者 1 例の薬物濃度は全測定時点で定量限界未満（BLQ）であったため、これらの被験者から有効な PK パラメータが得られなかった。被験者 40 例（100.00%）を PD 解析対象集団に含めた。

2.7.6.2.5 診断及び主要な組入れ基準

18～45 歳の健康な成人男性又は女性で、BMI が 19.0～29.9 kg/m^2 の者。

2.7.6.2.6 治療期間

適格被験者には、ロペグインターフェロン アルファ-2b 又は PEGASYS®を単回皮下投与した。

2.7.6.2.7 被験薬、用量及び投与方法、ロット番号

ロペグインターフェロン アルファ-2b（ペグ化プロリン-インターフェロン α-2b 遺伝子組換え、PEG-P-IFNα-2b）は、0.5 mg/mL 溶液を充填した 1.0 mL プレフィルドシリンジとして提供された。

投与量／被験者：90、180 又は 270 μg を皮下投与。

ロペグインターフェロン アルファ-2b ロット番号：[redacted]

2.7.6.2.8 対照薬、用量及び投与方法、ロット番号

ペグインターフェロン アルファ-2a（PEGASYS®）注射用、180 μg/0.5 mL、0.5 mL/プレフィルドシリンジ、皮下注。

投与量／被験者：180 μg

ロット番号：SH0340

2.7.6.2.9 評価基準

2.7.6.2.9.1 PK

単回皮下投与時の PK パラメータ

- 時間ゼロから最終定量可能時点までの濃度-時間曲線下面積（AUC_{last}）
- 最高血清中濃度（C_{max}）
- C_{max} が観測された時間（t_{max}）
- 消失速度定数（k_e）

- 消失半減期（$t_{1/2}$）

2.7.6.2.9.2 PD

ロペグインターフェロン アルファ-2b 又は PEGASYS®を単回皮下投与したときのバイオマーカーである OAS、ネオプテリン及び β2M の濃度。

2.7.6.2.9.3 安全性

AE、注射部位反応、臨床検査（血液学的検査、尿検査、血液生化学検査、5 項目の B 型肝炎抗体、C 型肝炎ウイルス（HCV）抗体、ヒト免疫不全ウイルス（HIV）抗体、梅毒血清特異抗体、凝固機能検査、α-アミラーゼ、甲状腺機能検査)、バイタルサイン、眼底検査、12 誘導 ECG、身体所見及び免疫原性の結果。

2.7.6.2.10 統計手法

2.7.6.2.10.1 PK

PK 解析対象集団に基づいて解析を実施し、各被験者の PK パラメータはノンコンパートメント解析法により算出した。PK 解析対象集団を用いて、各パラメータの例数、算術平均値、標準偏差、変動係数（CV)、中央値、最大値、最小値及び幾何平均値とその CV を求めた。外挿部分の曲線下面積の割合（$AUC_{_\%Extrap}$）が 20%以上の場合、$AUC_{0-\infty}$及び $t_{1/2}$ は解析に含めなかった。被験者ごとに濃度-時間曲線を示し、被験者ごとに片対数濃度-時間曲線を提示した。また、各投与群の平均濃度-時間曲線を示し、各投与群の片対数濃度-時間曲線を提示した。

PK 解析対象集団について、対数変換（自然対数）後、分散分析（ANOVA）モデル（投与群を固定効果）を用いて、AUC_{last}、$AUC_{0-\infty}$及び C_{max} の用量比の結果を投与群間で比較した。差の点推定値及び区間推定値（すなわち、差の 95% CI）を（自然指数を用いて）逆変換し、幾何平均比とその 95% Cl を求めた。AUC_{last}、$AUC_{0-\infty}$及び C_{max} の用量比例性をパワーモデルで検討した。t_{max} はノンパラメトリック検定（Wilcoxon 順位和検定）により群間比較を行った。

2.7.6.2.10.2 PD

PD 解析対象集団に基づいて、投与群ごとに解析を実施した。各時点のバイオマーカーとして OAS、ネオプテリン及び β2M について、例数、算術平均値、標準偏差、CV、中央値、最大値、最小値、幾何平均値、及びそれらの CV を算出し、記述統計量を用いて解析した。被験者ごとに、バイオマーカーOAS、ネオプテリン及び β2M の濃度-時間曲線を示し、各投与群における OAS、ネオプテリン及び β2M の平均濃度-時間曲線を示した。

PD 解析対象集団に基づき、PD パラメータ（C_{max}、t_{max} 及び AUC_{last}）の例数、算術平均値、標準偏差、CV、中央値、最大値、最小値、幾何平均値とその CV を算出した。

注：OAS 及びネオテリンは、ネオプテリンの検体分析再現性（ISR）バリデーション及び OAS のバリデーション法がうまくいかなかったため、ネオプテリン及び OAS 濃度は正確性及び信頼性に欠けることから、それらの結果は治験総括報告書には報告されていない。

2.7.6.2.10.3 安全性

安全性解析対象集団を対象として解析を実施した。AE は MedDRA によりコード化した。TEAE

は、投与前には存在しなかったが投与後に発現したもの、又は投与開始時に存在したが投与後に悪化した AE と定義した。AE の解析は TEAE に基づいて行い、非 TEAE は解析に含めず、別途一覧表を作成した。AE、治験薬に関連する（関連があるかもしれない、おそらく関連あり、明らかに関連あり）AE、試験中止に至った AE、SAE、治験薬に関連する SAE の AE 名、例数、発現割合を示した。そして、器官別大分類（SOC）、基本語（PT）及び AE の重症度（AE、治験薬に関連する AE）別に AE 名、例数及び発現割合を示した。また、対応する AE の一覧表を作成した。臨床検査（血液学的検査、凝固機能検査、血液生化学検査、尿検査及び甲状腺機能検査）、バイタルサイン（収縮期血圧、拡張期血圧、脈拍、呼吸及び体温）、12 誘導 ECG（心拍数、PR 間隔、QRS 時間、QT 間隔及び QTc 間隔）及びベースラインからの相対変化量の結果を解析し、例数、平均値、標準偏差、中央値、最小値、最大値を一覧表で示した。新たな異常の臨床的意義の要約表を作成した。ベースラインと各来院日、投与後の最高重症度と最終来院日の重症度のクロス集計表を作成した。身体所見及び眼底検査に関する新たな異常の臨床的意義の要約表を作成した。ベースラインと各来院日、投与後の最高重症度と最終来院日の重症度のクロス集計表を作成した。注射部位の評価（皮膚反応、その他の反応）では、測定時点ごとに各カテゴリーの例数と割合を示した。

2.7.6.2.10.4　　免疫原性

免疫原性の解析結果については、各群における抗ロペグインターフェロン アルファ-2b 抗体、抗 PEGASYS®抗体、抗 PEG 抗体の陽性及び陰性の割合を示した。

2.7.6.2.11　　要約ー結論

2.7.6.2.11.1　　被験者の内訳及び人口統計学的特性

本試験では、被験者 284 例がスクリーニング検査を受け、40 例が適格基準に適合し、無作為に割り付けられた。40 例全例（100%）が治験薬の投与を受け、試験を完了した。追跡不能となった被験者はいなかった。対象者は男性 22 例（55.00%）、女性 18 例（45.00%）で、年齢は 22～43 歳、平均体重は 68.53 ± 11.12 kg（範囲：46.2～84.4 kg）、BMI は 19.1～29.5 kg/m^2、身長は 150.0～182.0 cm、漢民族が 36 例（90.00%）、その他の民族が 4 例（10.00%）（満州族が 2 例、モンゴル族が 1 例及び回族が 1 例）であった。

2.7.6.2.11.2　　安全性の結果

試験期間中、SAE が 1 例に 1 件発現した（ロペグインターフェロン アルファ-2b 270 μg 投与群、パートナーが流産を見逃した）。また、試験中止に至った SAE 及び AE・副作用は認められず、死亡例もなかった。AE（TEAE）は 40 例（428 件）に発現し、PEGASYS® 180 μg 投与群 10 例（100.00%）（95 件）、ロペグインターフェロン アルファ-2b 90 μg 投与群 10 例（100.00%）（114 件）、ロペグインターフェロン アルファ-2b 180 μg 投与群 10 例（100.00%）（103 件）、ロペグインターフェロン アルファ-2b 270 μg 投与群 10 例（100.00%）（116 件）であった。

治験薬投与後の主な AE は、注射部位紅斑、血中鉄減少、低マグネシウム血症、発熱、リンパ球数減少、好中球数減少、頭痛、低ナトリウム血症、高カルシウム血症、尿中白血球陽性、尿中ケトン体陽性、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、好中球分画減少、遊離トリヨードサイロニン増加、低リン酸血症、低カリウム血症、背部痛、プロトロンビン時間延長、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、アミラーゼ増加、白血球数減少、口腔内潰瘍及び貧血であっ

た。PEGASYS®群の AE の発現割合はロペグインターフェロン アルファ-2b 群と同程度であり、ロペグインターフェロン アルファ-2b 群の AE の発現割合及び重症度には、用量と有意な相関は認められなかった。

2.7.6.2.11.3 ロペグインターフェロン アルファ-2b 群の AE の概観

被験者 30 例のうち、グレード 3 の AE（血液学的検査）が計 1 例（1 件）（10%、270 μg 投与群）に発現し、治験責任医師はロペグインターフェロン アルファ-2b と関連があるかもしれないと判断した。本 AE は、好中球数減少症であり、無処置で後遺症もなく回復した。

被験者 30 例のうち、グレード 2 の AE が計 10 例（15 件）に発現し、5 例（9 件）（180 μg 投与群で 20%及び 270 μg 投与群で 30%）は、治験責任医師はロペグインターフェロン アルファ-2b と関連があるかもしれないと判断した。そのうち、治療後に後遺症なく回復した症例が 1 例（2 件）、残りの被験者では無処置で軽快した症例が 3 例（3 件）、後遺症なく回復した症例が 3 例（3 件）、未回復の症例が 1 例（1 件）であった。治験責任医師は、6 例（6 件）（90 μg 投与群で 30%、180 μg 投与群で 10%、270 μg 投与群で 20%）について、ロペグインターフェロン アルファ-2b とおそらく関連がないと判断した。そのうち、4 例（4 件）は薬剤治療を受け、1 例（1 件）は改善し、3 例（3 件）は処置後に後遺症なく回復し、2 例（2 件）は無処置で後遺症もなく回復した。

被験者 40 例のバイタルサイン及び身体所見結果は、試験期間中、正常又は臨床的に重要でない異常であった。血液学的検査、尿検査、血液生化学検査、5 項目の B 型肝炎検査、HCV 抗体、HIV 抗体、梅毒血清特異抗体、凝固機能検査、α-アミラーゼ、甲状腺機能検査及びその他の臨床検査を実施した。AE として報告された臨床的に異常な臨床検査結果が 98 件、臨床的に異常な予定外の臨床検査結果が 2 件あった以外は、その他の検査結果に臨床的に問題となる異常は認められなかった。眼底検査で臨床的に重要な異常が 1 例（1 例、10.00%、180 μg 投与群）に認められ、AE として取り扱われたが、その他の検査結果には臨床的に重要な異常は認められなかった。また、ECG 検査で臨床的に問題となる異常が認められ、AE として 8 件報告されたが、その他の ECG 検査結果には臨床的に問題となる異常は認められなかった。すべての被験者で投与前の皮膚反応スコアは 0 であった。治験薬投与後は 5 分後に発現したグレード 2 以下の皮膚反応のみで、その他の皮膚反応は発現しなかった。ロペグインターフェロン アルファ-2b と PEGASYS®の注射部位反応は同様であった。

2.7.6.2.11.4 PK の結果

PEGASYS®及びロペグインターフェロン アルファ-2b を単回皮下投与したときの PK パラメータを表 2.7.6.2-1 に示す。

ロペグインターフェロン アルファ-2b（90、180 及び 270 μg）を単回皮下投与したとき、血中薬物濃度は約 96～132 時間で C_{max} に到達し、$t_{1/2}$ は約 78～129 時間であった。用量の増加に伴って、曝露量（C_{max}、AUC_{last} 及び $AUC_{0-\infty}$）は増加したが、線形動態の特徴は明らかではなく、曝露量の増加は用量比例的ではなかった。体内からの消失は遅く、用量の増加に伴い緩徐となった。見かけの分布容積は用量の増加に伴って減少したが、その減少は徐々に緩やかになった。上記の PK パラメータの個体間変動はいずれも大きく（CV は 30%以上）、個々のパラメータの個体間変動は CV として最大 153%であった。

PEGASYS®（180 μg）又はロペグインターフェロン アルファ-2b（180 μg）を単回皮下投与したとき、血中薬物濃度はいずれも投与後約 96 時間で C_{max} に到達し、平均 $t_{1/2}$ はそれぞれ約 65 時間

及び 78 時間であった。PEGASYS®の曝露量（C_{max}、AUC_{last} 及び $AUC_{0-\infty}$）はロペグインターフェロン アルファ-2b に比べて低く、消失が速く、分布は広範であった。PEGASYS®とロペグインターフェロン アルファ-2b の上記 PK パラメータの個体間変動は CV として 30%以上であった。

ロペグインターフェロン アルファ-2b を 90、180 及び 270 μg の用量で単回皮下投与したとき、男性被験者は女性被験者に比べて吸収・消失が速かったが、曝露量（C_{max}、AUC_{last} 及び $AUC_{0-\infty}$）に顕著な差は認められなかった。なお、男女間でクリアランスや分布に差があるかどうかは明らかではなく、被験者数が少ないことが関係していると考えられる。

C_{max}、AUC_{last} 又は $AUC_{0-\infty}$ と用量の対数変換値の線形回帰式の傾き β は、それぞれ 1.8698、2.5174、及び 1.8393 であり、0.8～1.25 の範囲に収まらなかったことから、ロペグインターフェロン アルファ-2b は 90～270 μg の用量範囲で線形動態の傾向を示さなかった。C_{max}、AUC_{last} 及び $AUC_{0-\infty}$ の β の CI は、それぞれ 0.7941～2.9455、0.6890～4.3458 及び 1.1315～2.5472 であり、あらかじめ定義した 0.7969～1.2031 の範囲に収まらなかったことから、ロペグインターフェロン アルファ-2b の線形動態特性は明確でないことが示された。

表 2.7.6.2-1　健康被験者 38 例に PEGASYS®及びロペグインターフェロン アルファ-2b を単回皮下投与したときの主要な PK パラメータ

Cohort	Statistics	AUC_{0-t} (hr•pg/ml)	$AUC_{0-\infty}$ (hr•pg/ml)	C_{max} (pg/ml)	T_{max} (hr)	$t_{1/2}$ (hr)	CL/F (ml/hr)	V_d/F (ml)
PEGASYS® 180 µg	n	9	7*	9	9	7*	7*	7*
	Mean	1428988.264	1789777.930	8847.778	101.333	64.739	171.400	12595.169
	SD	1383966.837	1403716.260	6524.659	37.523	36.527	123.679	8480.300
	CV%	96.85	78.43	73.74	37.03	56.42	72.16	67.33
	Geo-mean	897893.741	1363351.835	6656.130	96.570	55.163	132.028	10507.228
	CV%-GM	148.88	96.73	101.93	31.96	70.91	96.73	72.16
	Median	732951.970	1740691.021	5570.000	96.000	56.658	103.407	9445.715
	Min	169727.40	508296.15	1730.00	72.00	21.03	40.36	4202.11
	Max	4408115.63	4460273.46	20700.00	192.00	117.38	354.12	28946.16
P1101 90 µg	n	10	7*	10	10	7*	7*	7*
	Mean	956769.384	1286850.079	4179.620	104.100	87.071	163.040	13767.844
	SD	761522.243	699991.028	2578.581	43.082	30.040	249.168	11685.969
	CV%	79.59	54.40	61.69	41.39	34.50	152.83	84.88
	Geo-mean	352771.425	985917.708	2755.797	86.374	81.499	91.286	10733.206
	CV%-GM	3069.92	127.89	224.02	100.68	44.28	127.89	82.30
	Median	867279.238	1489698.151	4050.000	120.000	85.225	60.415	8468.065
	Min	334.26	124236.11	86.20	9.00	35.21	41.34	5112.20
	Max	2125662.25	2177079.00	8500.00	144.00	123.71	724.43	36802.77
P1101 180 µg	n	9	8*	9	9	8*	8*	8*
	Mean	3041466.877	3515589.164	13009.022	92.000	77.561	97.386	7522.753
	SD	2318352.625	2254481.049	7516.741	30.594	48.214	113.349	6528.677
	CV%	76.22	64.13	57.78	33.25	62.16	116.39	86.79
	Geo-mean	1074115.512	2726529.085	7277.728	86.599	61.349	66.018	5843.117
	CV%-GM	5754.98	104.92	551.93	41.06	94.96	104.92	84.51
	Median	2580511.259	2864393.897	12700.000	96.000	79.210	63.261	4837.739
	Min	734.40	488710.99	61.20	36.00	15.60	25.94	1792.36
	Max	6719199.79	6940259.11	22700.00	144.00	143.45	368.32	22503.21
P1101 270 µg	n	10	9*	10	10	9*	9*	9*
	Mean	6982500.298	7997758.641	24140.000	141.600	129.472	37.069	6671.459
	SD	2943580.161	2626957.284	8502.705	52.398	34.620	11.674	2236.574
	CV%	42.16	32.85	35.22	37.00	26.74	31.49	33.52
	Geo-mean	6267564.528	7627387.905	22768.818	133.161	124.807	35.399	6373.857
	CV%-GM	58.55	33.50	37.75	38.45	30.56	33.50	32.02
	Median	6280706.276	7615308.410	24350.000	132.000	132.027	35.455	5421.542
	Min	1724079.06	4961320.78	13200.00	72.00	74.16	21.46	4757.23
	Max	11659180.95	12582390.56	36400.00	240.00	180.96	54.42	10365.82

Source: “Statistical Analysis report”, Table 14.2.1.2

2.7.6.2.11.5　PD の結果

ロペグインターフェロン アルファ-2b を 90、180 及び 270 µg の用量で単回皮下投与したとき、ロペグインターフェロン アルファ-2b の PD パラメータである t_{max}、E_{max} 及び $AUEC_{last}$ は、いずれの用量群においても同程度であった。ロペグインターフェロン アルファ-2b 濃度の t_{max} は β2M 濃度の t_{max} よりも遅かったが、消失は速かった。投与 672 時間後の血中薬物濃度は基本的に BLQ に近い値であったが、β2M 濃度はベースライン濃度まで減少せず、C_{max} の 1/3 程度であった。

PEGASYS® 180 µg 又はロペグインターフェロン アルファ-2b 180 µg を単回皮下投与したとき、全体的な β2M 濃度は基本的に同程度であった。PEGASYS®濃度の t_{max} は β2M 濃度の t_{max} よりも

早く、消失も若干速かった。投与 672 時間後には、β2M 濃度は基本的にベースライン値まで減少した。PEGASYS®の薬力学的な消失はロペグインターフェロン アルファ-2b と比較して速かった。

2.7.6.2.11.6 免疫原性の結果

抗ロペグインターフェロン アルファ-2b 抗体の免疫原性の結果は、治験薬投与前は被験者 30 例全例が陰性であった。投与 336 時間後及び 672 時間後の時点で、ロペグインターフェロン アルファ-2b 180 µg を投与した 1 例が陽性であったことを除き、残りの全被験者とも陰性であった。抗 PEGASYS®抗体の免疫原性の結果は、治験薬投与前 1 時間以内で被験者 10 例全例が陰性であり、投与 336 時間後及び 672 時間後の時点で、1 例が陽性であった以外は、残りの全被験者とも陰性であった。抗ポリエチレングリコール（PEG）抗体の免疫原性の結果は、治験薬投与前に 13 例が陽性であり、投与 336 時間後及び 672 時間後では 24 例が陽性であった。

ロペグインターフェロン アルファ-2b 及び PEGASYS®を投与された被験者に抗体が発現する可能性はあるが、中和抗体ではなく、有効性に影響はないと考えられる。また、ロペグインターフェロン アルファ-2b 及び PEGASYS®の免疫原性が PK 及び薬力学的挙動に及ぼす影響は類似していた。

2.7.6.2.12 全般的結論

健康被験者にロペグインターフェロン アルファ-2b 90、180 及び 270 µg 又は PEGASYS® 180 µg を単回皮下投与しても、忍容性は良好であった。

2.7.6.3 A09-102 試験（第 I 相、海外）（5.3.3.1.3）

2.7.6.3.1 試験の概要

試験の標題	健康成人男性を対象としたロペグインターフェロン アルファ-2b（P1101）の第 I 相、無作為化、二重盲検、実薬対照、単回用量漸増投与試験
治験依頼者	PharmaEssentia Corporation
治験責任医師	[redacted], MD
実施医療機関	[redacted] カナダ
治験期間	2009 年 11 月 [redacted] 日－2010 年 6 月 [redacted] 日
開発フェーズ	第 I 相

2.7.6.3.2 目的

主要目的

健康男性被験者を対象に、ロペグインターフェロン アルファ-2b（P1101）の単回用量漸増皮下投与時の安全性及び忍容性を検討し、ロペグインターフェロン アルファ-2b の単回用量漸増皮下投与時のロペグインターフェロン アルファ-2b の PK を明らかにする。

副次的目的

ロペグインターフェロン アルファ-2b 又は PEGASYS®のいずれかを投与された健康被験者における副作用の発現を評価すること、ロペグインターフェロン アルファ-2b 及び PEGASYS®の PK パラメータを比較すること、並びにバイオマーカーである OAS 及びネオプテリンに対するロペグインターフェロン アルファ-2b の影響を評価する。

2.7.6.3.3 試験方法

本試験は、単施設、二重盲検、無作為化、実薬対照、単回用量漸増投与試験であった。試験参加者候補者は、スクリーニング評価のために必要に応じて実施医療機関を訪問した。各試験期間中、被験者は投与前日にクリニックに来院し、投与 72 時間後に血液検体を採取した後、治験責任医師が退院を許可するまでクリニックに滞在した。被験者は、投与 96、120、144、168、192、240、288、336、504 及び 672 時間後の採血と安全性評価のためにクリニックに再来院し、治験薬投与後 35 日目に安全性追跡調査のために再来院した。

各投与群において、被験者 6 例にロペグインターフェロン アルファ-2b を投与し、被験者 2 例に PEGASYS®を投与した。血清中 OAS 及びネオプテリン濃度を測定し、生物活性を検討した。被験者は最低用量から順に無作為に割り付けられた。次用量へは、治験依頼者及び治験責任医師が低用量での安全性データを共同でレビューし、次の投与群の開始前に次用量に移行することに合意した後に増量した。安全性及び免疫原性に関するすべてのデータは、治験責任医師及び治験依頼者により盲検下で検討された。

各被験者には、ロペグインターフェロン アルファ-2b 又は PEGASYS®の 2 つの治験薬のいずれかを投与した。各投与群の間には少なくとも 14 日間の期間を設けた。安全性を担保するためにセンチネルデザインを設定し、最初のコホートでは、2 例の被験者（ロペグインターフェロン アルファ-2b 投与 1 例、PEGASYS®投与 1 例）に初めに投与し、72 時間以上経過後に残りの被験者に投与した。試験手順は全被験者で同じであった。治験責任医師及び治験依頼者は、同一コホートの全被験者に投与する前に、最初の被験者 2 例から得られた安全性データをレビューした。薬物濃度、バイオマーカー及び免疫原性を測定するため、各投与後 35 日間にわたり、規定の時点で血清を採取した。また、臨床検査による安全性評価のために血液検体を採取した。試験参加者は、

治験薬投与の 10 時間前から投与 72 時間後の血液検体採取までの間、実施医療機関に滞在した。被験者は、上記の血液検体採取及び安全性評価、並びに投与 35 日後の追跡調査のためにクリニックに再来院した。

2.7.6.3.4 計画された被験者数及び解析された被験者数

合計 48 例の被験者が計画され、48 例が投与を受け、48 例が免疫原性を含む安全性について評価され、42 例が PK について、48 例が PD について解析された。

2.7.6.3.5 診断及び主要な組入れ基準

18～45 歳の健康な男性被験者で、BMI が 19.0 以上 30.0 未満の者

2.7.6.3.6 治療期間

1 日目に単回投与した。35 日目まで追跡調査評価を実施した。

2.7.6.3.7 被験薬、用量及び投与方法、ロット番号

ロペグインターフェロン アルファ-2b－PEG-P-IFNα-2b（ペグ化プロリンインターフェロン α-2b 遺伝子組換え）注射剤、180 μg/mL、1.2 mL/バイアル；

投与量／被験者：24、48、90、180、225 又は 270 μg を皮下投与。

ロペグインターフェロン アルファ-2b のロット番号：[redacted]、希釈液のロット番号：[redacted]

2.7.6.3.8 対照薬、用量及び投与方法、ロット番号

注射用 PEGASYS®（遺伝子組換え）、180 μg/mL、1.0 mL/バイアル、皮下投与。

投与量／被験者：180 μg

ロット番号：[redacted]（バイアル）[redacted]（箱）、希釈剤ロット番号：[redacted]

2.7.6.3.9 評価基準

2.7.6.3.9.1 PK

以下の PK パラメータを算出し、評価した。

- 最高血清中濃度（C_{max}）
- C_{max} が観察された時間（t_{max}）
- 時間ゼロから最終測定時点までの濃度-時間曲線下面積（AUC_{last}）
- 時間ゼロから無限大までの濃度-時間曲線下面積（$AUC_{0-\infty}$）
- 投与後定量下限を超える最終の血清中濃度（C_t）
- 終末相速度定数（/λ_z [K_e]）
- 終末相半減期（$t_{1/2}$）

2.7.6.3.9.2 PD

以下の PD パラメータを算出し、評価した。

- 最大血清バイオマーカー反応（E_{max}）
- E_{max} が観察された時間（t_{max}）

- 時間ゼロから最終測定濃度までの時間-曲線下面積（AUC_{last}）

2.7.6.3.9.3 安全性

AE の記録とモニタリング、身体検査の結果、臨床検査値、バイタルサイン及び ECG 測定値の評価を通して、安全性を評価した。

2.7.6.3.9.4 免疫原性

抗ロペグインターフェロン アルファ-2b 抗体の濃度解析

2.7.6.3.10 統計手法

2.7.6.3.10.1 有効性

本試験では、治療効果は評価しなかった。

2.7.6.3.10.2 PK

すべての PK の結果は、適切な記述統計量を用いて要約した。以下の PK パラメータを算出し、投与群間で比較した：

C_{max}、t_{max}、C_t、λ_z（K_e）、$t_{1/2}$、AUC_{last}、$AUC_{0-\infty}$

試験製剤と標準製剤の幾何最小二乗平均の比と、その 95% CI を算出した。ロペグインターフェロン アルファ-2b と PEGASYS®の比較には、対数変換した $AUC_{0-\infty}$、AUC_{last} 及び C_{max} については 2 標本 t 検定を、t_{max} については Wilcoxon 順位和検定を用いた。

2.7.6.3.10.3 PD

すべての PD の結果は、適切なグラフ及び記述統計量を用いて要約した。投与群間の比較は、適切な統計学的検定（例：非正規分布の場合はノンパラメトリック検定）により行った。

2.7.6.3.10.4 安全性

ロペグインターフェロン アルファ-2b の安全性と忍容性は、AE（重篤度、有害事象共通用語基準［CTCAE］グレードによる重症度、治験薬との因果関係など）、臨床検査パラメータ、バイタルサイン、12 誘導 ECG、身体所見及び身体測定、及び併用薬の評価を通して評価した。AE 及び併用薬を集計した。臨床検査値、バイタルサイン及び ECG のベースラインからの変化量を評価した。安全性及び忍容性データは、適切な記述統計量を用いて要約し、被験者ごとに一覧表にした。

2.7.6.3.11 要約－結論

2.7.6.3.11.1 被験者の内訳及び人口統計学的特性

合計 48 例の被験者が登録され、PEGASYS®群に 12 名（6 つのコホートに 2 例ずつ）、ロペグインターフェロン アルファ-2b 群（24～270 μg の用量範囲）に 36 例（各コホートに 6 例ずつ）が無作為に割り付けられた。

被験者は全員男性であった。人種の割合は同様で、PEGASYS®群では白人 11 例（91.7%）、黒人又はアフリカ系アメリカ人 1 例（8.3%）、ロペグインターフェロン アルファ-2b 群を合わせて白人 33 例（91.7%）、黒人又はアフリカ系アメリカ人 3 例（8.3%）であった。PEGASYS®投与群の平均（±標準偏差［SD］）年齢は 31.8 歳（±7.85 歳）、範囲は 22～43 歳であり、ペグインターフェロ

ン アルファ-2b 投与群の平均（±SD）年齢は 32.4 歳（±7.29 歳）、範囲は 20～44 歳であった。

2.7.6.3.11.2 有効性の結果

本試験では治療効果は評価しなかった。

2.7.6.3.11.3 安全性の結果

単回投与の忍容性は全被験者で良好であり、AE の発現割合は投与群間で同程度であった（表 2.7.6.3-1）。

表 2.7.6.3-1 投与後に発現した AE の全般的要約（安全性解析対象集団）

	PEGASYS	P1101						
	(180 µg)	(24 µg)	(48 µg)	(90 µg)	(180 µg)	(225 µg)	(270 µg)	Combined
Subject Category/AE Category	N=12 n (%)	N=6 n (%)	N=6 n (%)	N=6 n (%)	N=6 n (%)	N=6 n (%)	N=6 n (%)	N=36 n (%)
Subjects with any TEAEs	12 (100)	6 (100)	6 (100)	6 (100)	5 (183.3)	6 (100)	6 (100)	35 (97.2)
Subjects with treatment-related TEAEs[1]	12 (100)	6 (100)	6 (100)	6 (100)	5 (83.3)	5 (83.3)	6 (100)	34 (94.4)
Subjects with serious TEAEs	0	0	0	0	0	0	0	0
Subjects with TEAEs leading to discontinuation from the study	0	0	0	0	0	0	0	0
Subjects with TEAEs of grade[2] >=3	1 (8.3)	1 (16.7)	0	0	1 (16.7)	1 (16.7)	0	3 (8.3)
Subjects with TEAEs leading to death	0	0	0	0	0	0	0	0

Source: Table 14.3.1.1
1 Treatment-related TEAEs are those with relationship of possible or probable or those with missing relationship.
2 Severity grade is assigned according to NCI-CTCAE Version 3.0; if severity grade can not be assessed according to NCI-CTCAE, then severity grade is assessed according to Protocol, Section 9.14.2.
Note: Treatment-Emergent AEs (TEAEs) are those AEs with onset dates on or after the treatment dose or those AEs that begin prior to the treatment dose, but worsen in severity after the treatment dose.

報告された AE の大部分は軽度又は中等度であった。最も多く発現した AE は注射部位紅斑で、PEGASYS®投与群で 8 例（66.7%）、ロペグインターフェロン アルファ-2b 投与群では 23 例（63.9%）に発現した。次に多かったのは頭痛であり、PEGASYS®投与群で 8 例（66.7%）、ロペグインターフェロン アルファ-2b 投与群では 10 例（27.8%）に認められた。AE として報告されたグレード 3 以上の TEAE は 4 例（治験薬に関連した好中球減少症が 2 例、治験薬との関連がないクレアチンキナーゼ［CK］増加が 2 例）であり、いずれも後遺症なく回復した。また、臨床検査値、身体所見、バイタルサイン及び ECG などの結果において、臨床的に重要な変化は認められなかった。

2.7.6.3.11.4 PK の結果

平均血清中ロペグインターフェロン アルファ-2b 濃度推移は投与群間で類似しており、投与後約 3～5 日で最高値に到達し、その後徐々に減少し、$t_{1/2}$ は 60～118 時間であった（表 2.7.6.3-2）。ロペグインターフェロン アルファ-2b を単回投与したときの PK パラメータ（C_{max}、$AUC_{0-\infty}$及び AUC_{last}）は用量の増加に伴って増加した。ロペグインターフェロン アルファ-2b の用量比例性に関するパワーモデル解析の結果、パワーモデルの直線の傾きは 1.19～1.36 であり、PK パラメータは用量比を上回る増加を示すことが示唆された。本試験でロペグインターフェロン アルファ-2b の用量比例性が認められなかった理由として、被験者間の PK の変動が大きかったこと、及び被験者数が少なかったことが一因と考えられる。

ロペグインターフェロン アルファ-2b の C_{max}、$AUC_{0-\infty}$及び AUC_{last} の幾何平均値は、180 µg の用量レベルで PEGASYS®の値と比較して、それぞれ 76%、66%及び 82%高かった。なお、PEGASYS®のこれらのパラメータの被験者間変動は、ロペグインターフェロン アルファ-2b に比べて大きかった。180 µg 投与時の AUC 及び AUC_{last} の幾何平均値には、統計学的な有意差は認められなかった。一方、180 µg 投与時の C_{max} の幾何平均値には、PEGASYS®とロペグインターフェロン アルファ-2b の間に有意な差があり、ロペグインターフェロン アルファ-2b の C_{max} は PEGASYS®と比較してはるかに高かった。

表 2.7.6.3-2 投与群別の PK パラメータの要約統計量

PK Parameter	Ropeginterferon Alfa-2b Dose						PEGASYS®
Statistic	24 µg	48 µg	90 µg	180 µg	225 µg	270 µg	180 µg
C_{max} (ng/mL)							
GMean (%CV)	1.73 (29)	2.51 (63)	5.47 (85)	19.7 (35)	19.9 (42)	23.8 (31)	11.2 (60)
[N]	[5]	[5]	[5]	[5]	[6]	[5]	[11]
t_{max} (h)							
Median	72.0	95.9	72.0	72.1	96.6	96.9	96.0
(Min-Max)	(48.0-169.1)	(72.0-120.5)	(36.0-144.6)	(36.0-119.9)	(48.0-119.2)	(96.6-169.0)	(36.0-120.6)
[N]	[5]	[5]	[5]	[5]	[6]	[5]	[11]
t_{max} (day)							
Median	3.0	4.0	3.0	3.0	4.0	4.0	4.0
(Min-Max)	(2.0-7.0)	(3.0-5.0)	(1.5-6.0)	(1.5-5.0)	(2.0-5.0)	(4.0-7.0)	(1.5-5.0)
[N]	[5]	[5]	[5]	[5]	[6]	[5]	[11]
AUC_{last} (ng•h/mL)							
GMean (%CV)	255.2 (42)	378.3 (108)	1048.4 (116)	3642.1 (30)	3891.1 (53)	5890.7 (30)	2002.1 (77)
[N]	[5]	[5]	[5]	[5]	[6]	[5]	[11]
$AUC_{0-\infty}$ (ng•h/mL)							
GMean (%CV)	356.5 (36)	616.5 (20)	1138.9 (108)	3846.9 (25)	4454.2 (50)	6064.3 (31)	2315.3 (82)
[N]	[4]	[4]	[5]	[5]	[5]	[5]	[9]
$t_{1/2}$ (h)							
Mean (SD)	85.2 (62.4)	61.4 (48.0)	78.5 (26.6)	66.5 (48.5)	91.7 (18.5)	118.2 (45.7)	89.3 (45.1)
[N]	[4]	[4]	[5]	[5]	[5]	[5]	[9]
$t_{1/2}$ (day)							
Mean (SD)	3.55 (2.6)	2.56 (2.00)	3.27 (1.11)	2.77 (2.02)	3.82 (0.77)	4.93 (1.90)	3.72 (1.88)
[N]	[4]	[4]	[5]	[5]	[5]	[5]	[9]
CL/F (mL/h)							
Mean (SD)	70.67 (26.8)	79.08 (16.4)	108.4 (99.3)	47.94 (11.5)	55.74 (30.2)	46.36 (16.4)	108.3 (131.5)
[N]	[4]	[4]	[5]	[5]	[5]	[5]	[9]
CL/F (L/day)							
Mean (SD)	1.70 (0.64)	1.90 (0.39)	2.60 (2.34)	1.15 (0.28)	1.34 (0.72)	1.11 (0.45)	2.60 (3.16)
[N]	[4]	[4]	[5]	[5]	[5]	[5]	[9]
V_d/F (L)							
Mean (SD)	7.69 (4.66)	6.44 (4.22)	11.09 (9.01)	4.35 (2.80)	7.79 (5.74)	7.09 (1.75)	10.26 (6.24)
[N]	[4]	[4]	[5]	[5]	[5]	[5]	[9]

Source: Table 14.2.1.2 and Abbreviated PK Report (A09-102) Table 1 to Table 6
NOTE: C_{max} and AUC_{last} and $AUC_{0-\infty}$ in pg/mL and pg•h/mL were converted to ng/mL and ng•h/mL, respectively. t_{max} (day) and $t_{1/2}$ (day) was calculated by dividing t_{max} (h) and$t_{1/2}$ (h) by 24 hours. CL/F (L/day) was calculated as: CL/F (mL/h) *24/1000.
PEGASYS® = peginterferon alfa 2a.
N is less than 6 and 12 for each ropeginterferon alfa-2b dose cohorts and PEGASYS® dose cohort, respectively, because of insufficient concentration-time data or subject was not evaluable.

2.7.6.3.11.5 PD の結果

ロペグインターフェロン アルファ-2b の平均 PD パラメータ（E_{max}、t_{max} 及び AUC_{last}）は、バイオマーカーである OAS 及びネオプテリンともに用量増加に伴って増加した。なお、ロペグインターフェロン アルファ-2b は患者内での薬力学的変動が大きいため、PD パラメータの用量比例性に関するパワーモデル解析は行わなかった。バイオマーカーである OAS 及びネオプテリンのいずれについても、180 µg の用量レベルで PEGASYS®とロペグインターフェロン アルファ-2b の間に PD パラメータ（E_{max}、t_{max} 及び AUC_{last}）の統計学的な差は認められず、生物活性が類似することが示された。

2.7.6.3.12　全般的結論

ロペグインターフェロン アルファ-2b の単回皮下投与（24～270 μg）及び PEGASYS®の単回皮下投与（180 μg）の忍容性は良好であり、安全性プロファイルも同様であった。ロペグインターフェロン アルファ-2b では、好中球減少症、頭痛及び筋肉痛を除き、AE の発現割合及び重症度に用量に関連した増加は認められなかった。

本試験では、24～270 μg の用量範囲において、ロペグインターフェロン アルファ-2b の PK パラメータ（C_{max}、$AUC_{0-\infty}$及び AUC_{last}）の用量依存的な増加が認められたが、用量比例的な増加は認められなかった。ロペグインターフェロン アルファ-2b の C_{max}、$AUC_{0-\infty}$及び AUC_{last} の幾何平均値は、180 μg の用量で PEGASYS®と比較して、それぞれ 76%、66%及び 82%大きかった。なお、PEGASYS®のこれらのパラメータの被験者間変動は、ロペグインターフェロン アルファ-2b に比べて大きかった。ロペグインターフェロン アルファ-2b 投与群と PEGASYS®投与群の間で、PK にある程度の違いはあるが、両薬剤の PD プロファイルは類似していた。

2.7.6.4 PROUD-PV 試験（第 III 相、海外）（5.3.5.1.1）

2.7.6.4.1 試験の概要

試験の標題	真性多血症（PV）患者を対象としたヒドロキシウレア（HU）を対照とするP1101 の有効性及び安全性を検討する多施設共同、非盲検、無作為化、並行群間比較、第 III 相試験（PROUD-PV 試験）
治験依頼者	AOP Orphan Pharmaceuticals AG
治験調整医師	[redacted], [redacted], Austria
実施医療機関	48 医療機関（13 ヵ国）
治験期間	試験開始日：2013 年[redacted]月[redacted]日 試験完了日：2016 年[redacted]月[redacted]日 データ固定日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日
開発フェーズ	第 III 相

2.7.6.4.2 目的

主要目的

HU 未治療又は現在治療中の PV 患者を対象に、疾患奏効率を用いて HU に対する AOP2014 の非劣性を検証する。

副次的目的

2 つの投与群の有効性、安全性、QOL、JAK2 V617F アレルバーデン値の変動について副次評価項目を用いて解析し、PV 患者で HU と比較した AOP2014 のより包括的な実態を示す。

2.7.6.4.3 試験方法

試験デザイン／手順	多施設共同、非盲検、無作為化、並行群間比較 投与群 HU 未治療、治療中又は治療歴のある PV 患者を、以下のいずれかの群にランダムに割付けた。 ● AOP2014 群：開始用量を 1 回 100 μg とし 2 週ごとに皮下投与（12 ヵ月間）（AOP2014 のベネフィットが得られた患者には CONTINUATION-PV 延長試験への参加が打診された［本試験参加 12 ヵ月後］） ● HU 群：開始用量を 1 日 500 mg とし連日経口投与（12 ヵ月間） 各群へのランダム化は、HU 治療歴（有／無）、スクリーニング（SCR）時の年齢（60 歳以下／60 歳超）、血栓塞栓症の既往（有／無）で層別割付した。 試験手順 ● 本試験に組み入れ（文書同意）後、治験薬初回投与前にヘマトクリット（HCT）<45%を維持するまで、全例に瀉血した（必要ならばランダム化前の予定外来院で実施）。 ● 投与期間は導入期（最初の 12 週間）と維持期（12～52 週時）で構成され、両群の各症例は 2 週ごとに来院した。 ● 投与 3、6、9 ヵ月時に奏効の中間評価を実施した。 ● 独立したデータモニタリング委員会（DMC）は重要な所見のデータをレビューし、必要なプロトコール変更を治験依頼者に助言した。

	EMEA/CHMP/EWP/5872/03 に基づき、DMC メンバーは治験実施計画書に付随した DMC チャーターを作成し、治験依頼者と DMC は治験開始前に DMC チャーターに合意した。 投与 最適な疾患奏効を達成するために、事前に規定した用量漸増計画に従って、症例ごとに治験薬（AOP2014、HU）を漸増した。禁忌でない限り、各症例に低用量アスピリン（アセチルサリチル酸：100 mg／日）を 12 ヵ月間（投与期間）併用した。 導入期（ランダム化後の最初の 12 週間）では、適切に疾患を奏効（HCT＜45%、血小板数［PLT］＜400 × 10^9/L、白血球数［WBC］＜10 × 10^9/L）させるため治験薬の用量を調整した。 治験責任医師は、臨床検査のバラつきに伴う奏効評価の揺らぎを避けるため、PLT、WBC は基準範囲上限（ULN）を約 20%下回る目標値（PLT：300 × 10^9/L、WBC：8 × 10^9/L）、HCT は瀉血なしで 40～42%を達成するよう要請された。完全奏効を達成しない場合、各症例に最大耐量を投与し、維持期に完全奏効を達成し、その状態を維持するようにした。 AOP2014 群組入れ例は長期フォローアップを受けるオプションがあり、AOP2014 の上市まで有効で忍容かつ安全である場合とした。

2.7.6.4.4 計画された被験者数及び解析された被験者数

計画時：250 例

組入れ時：257 例

解析時：254 例

2.7.6.4.5 診断及び主要な組入れ基準

2.7.6.4.5.1 選択基準

(1) 18 歳以上

(2) 主要な疾患基準として、JAK2 V617F 変異を有することを必須とし、WHO 2008 基準 [Barbui, 2011] に基づき PV と診断された患者

(3) 細胞減少治療歴のない患者では、細胞減少治療を要することが記録で確認できる患者
（以下の 1 つ以上の基準を満たす患者）
- a) 初回投与予定日に 60 歳超
- b) 主要な心血管系の PV 関連イベント（腹部の出血、PV 関連血栓塞栓性合併症を除く）を過去に少なくとも 1 回発現したことを記録されている患者
- c) 忍容性が低い患者（「患者に重大な悪影響を及ぼす瀉血／手順関連の有害事象を呈した患者」、「HCT＜45%を維持するための瀉血が制限される患者」と定義）又は頻回の瀉血を要する患者（試験参加前 3 ヵ月以内に複数回の瀉血：各瀉血は HCT＞45%から減少させるために実施するが、瀉血後 3 ヵ月間に HCT＜45%に減少しなかった患者）
- d) 進行性脾腫（触診可能な脾臓出現又はサイズ増加が確認できる脾腫に関連する症状発現［例：疼痛、早期満腹感など］）を有する患者
- e) （1 週以内に 2 回の測定で）PLT＞1000 × 10^9/L の患者
- f) 白血球増多症（1 週以内に 2 回の測定で WBC＞10 × 10^9/L）を有する患者

(4) HU で現在治療中又は治療歴のある患者で、以下の基準をすべて満たす患者：

a) ノンレスポンダー（主要評価項目の奏効条件で定義）
b) HU の累計投与期間：3 年未満
c) 改訂された基準 [Barosi, 2009] で定義された難治性又は不寛容な PV であることが記録で確認できない患者

(5) 不安・抑うつ尺度（HADS）の両サブスケールでスコア 0～7 の患者
(6) 一方又は両方のサブスケールでスコア 8～10 の患者では、「IFNα の潜在的治療で発現した事象の臨床的重大性」を除外した精神学的評価で「適格」となる可能性がある。
(7) 文書同意した患者

2.7.6.4.5.2 除外基準

(1) 3 年未満の HU 治療を除き、本試験組入れ前に全身性の細胞減少治療を受けた患者
(2) 治験薬（ペグインターフェロン［IFN］又は HU）又はその賦形剤のいずれかに禁忌の患者
(3) 過去に非ペグ IFNα 又はペグ IFNα を全身投与された患者
(4) SCR 時又は過去に自己免疫疾患を有することが記録されている患者
(5) SCR 時に臨床的に重要な肺浸潤、肺炎、肺臓炎を有する患者
(6) 全身性感染症（例：SCR 時の HBV、HCV、HIV）を有する患者
(7) 腹部に PV に関連する血栓塞栓性合併症（例：門脈血栓症、バッド・キアリ症候群）の既往のある患者、脾臓摘出歴のある患者（又はその両方）
(8) 治験薬の初回投与前 6 週以内に他の治験薬を投与された患者、又は過去に他の治験薬を投与された際の影響が未回復の患者
(9) 抗うつ薬治療を要するうつ病の既往のある患者又は現在うつ病を有する患者
(10) HADS のサブスケールのいずれか又は両方でスコア 11 以上の患者
(11) SCR 時に自殺リスクのある患者又は過去に自殺を企図した患者
(12) 試験参加を妨げる重大な疾患を罹患又は異常を呈する患者
(13) 妊婦、授乳婦、有効な避妊手段を用いない男性
注：有効な避妊手段を用いない出産可能な女性*は試験対象としない
*出産可能な女性：初潮を経験し、閉経後ではない女性又は恒久的な不妊手術（卵管閉塞、子宮摘出術、両側卵管切除術など）を受けていない女性
(14) 過去 1 年以内にアルコール又は薬物乱用歴のある患者
(15) 重度の網膜症（例：サイトメガロウイルス網膜炎、黄斑変性症）又は（糖尿病又は高血圧に伴う）臨床的に重要な眼疾患を有する患者
(16) コントロール不良の甲状腺機能障害を有する患者
(17) SCR 時に抗サイログロブリン抗体、抗甲状腺ペルオキシダーゼ抗体（又はその両方）が陽性の患者
(18) 臓器移植歴のある患者
(19) 過去にコントロール不良の重度発作障害を有した患者
(20) SCR 時に白血球減少症を有する患者
(21) SCR 時に血小板減少症を有する患者
(22) 過去 3 年以内に固形腫瘍及び血液がん（完全に切除され治癒したと考えられる子宮頸部上皮内がん、基底細胞癌、扁平上皮癌を除く）を含む悪性疾患の既往のある患者

2.7.6.4.6 被験薬、対照薬、用量及び投与方法、ロット番号

- 被験薬：AOP2014（ropeginterferon α-2b）
  開始用量を 1 回 100 μg とし 2 週ごとに皮下投与（12 ヵ月間）
  ロット番号：[redacted]、[redacted]
- 対照薬：HU
  開始用量を 1 日 500 mg とし連日経口投与（12 ヵ月間）
  ロット番号：1E00501、4A02663

禁忌でない限り、低用量アスピリン（アセチルサリチル酸：100 mg／日）を 12 ヵ月間（= 治験薬投与期間）併用

2.7.6.4.7 評価項目

2.7.6.4.7.1 有効性：主要評価項目

- 12 ヵ月時の疾患奏効率
  （過去 3 ヵ月に瀉血なしで HCT < 45%、PLT < 400 × 10^9/L、WBC < 10 × 10^9/L、脾臓サイズ正常［中央検査施設にて盲検下で画像診断し、長径が女性 12 cm 以内、男性 13 cm 以内と定義］）

2.7.6.4.7.2 有効性：副次評価項目

- 持続奏効率（持続奏効例の定義は以下のとおり）：
  - 12 ヵ月時のレスポンダー：
    9～12 ヵ月時に瀉血なしで HCT < 45%、PLT < 400 × 10^9/L、WBC < 10 × 10^9/L、脾臓サイズ正常
  - 9 ヵ月時のレスポンダー（血液学的パラメータのみに基づく）：
    6～9 ヵ月時に瀉血なしで HCT < 45%、PLT < 400 × 10^9/L、WBC < 10 × 10^9/L

    上述のすべてのパラメータは、中央検査施設にて盲検下で臨床検査と画像診断（脾臓サイズ測定）を行い、持続奏効者を確定した。米国 FDA との協議後、この評価項目は米国申請で主要な項目として解析された（FDA との IND 前会議議事録、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）。
- 6 ヵ月時の疾患奏効率（血液学的パラメータのみに基づく）：
  瀉血なし（最終瀉血後少なくとも 3 ヵ月）で HCT < 45%、PLT < 400 × 10^9/L、WBC < 10 × 10^9/L（中間解析用として、中央検査施設にて盲検下で測定）
- 6 ヵ月時の疾患奏効率：
  瀉血なし（最終瀉血後少なくとも 3 ヵ月）で HCT < 45%、PLT < 400 × 10^9/L、WBC < 10 × 10^9/L（中央検査施設にて盲検下で測定）、脾臓サイズ正常（各医療機関での超音波検査による画像診断）
- 3、9 ヵ月時の疾患奏効率（各医療機関にて脾臓サイズ、血液学的パラメータを測定）
- 奏効達成までの期間
- 奏効持続期間
- 瀉血回数（治験実施計画書の規定で HCT > 45%の際に実施）
- 最終来院日の HCT、WBC、PLT、赤血球、脾臓サイズのベースラインからの変化量

- 疾患に関連する症状（微小血管障害、そう痒、頭痛）

2.7.6.4.7.3 安全性評価項目

- 有害事象の発現割合、治験薬との関連性、重症度
- 減量、試験中止に至った有害事象、特に注目すべき有害事象（AESI）*
  * 以下の事象を「特に注目すべき有害事象」と規定した。
  - 精神神経系の事象（特に自殺企図に関する事象）
  - 眼疾患に関する事象（特に眼血管の血栓症が原因と疑われる事象）
  - 免疫反応（IFN 誘発過敏症や臨床症状を伴う抗甲状腺ペルオキシダーゼ抗体の産生を含む）
  - 疾患に関連する主要な心血管イベント：脳卒中、主要な一過性脳虚血発作、心筋梗塞、不安定狭心症、急性末梢動脈閉塞性疾患、肺梗塞（肺塞栓症）、内臓静脈血栓症（腸間膜梗塞）、門脈血栓症、バッド・キアリ症候群、腸骨大腿静脈血栓症（深部静脈血栓症）、その他の主要な事象（入院に至った前述のイベント以外で「不可逆的な障害に至った」又は「生命を脅かした」血管イベントとして定義）、大出血（1 g/dL 以上のヘモグロビン減少、又は赤血球の輸血が必要）

2.7.6.4.7.4 その他の評価項目

（EQ-5D スケールを用いた）QOL、HADS、JAK2 V617F アレルバーデン値の経時的変動、薬物濃度、遺伝子データ、骨髄の変化量

2.7.6.4.8 統計手法

統計解析は ICH E9（臨床試験のための統計的原則）に準拠して行い、解析計画書（SAP）はデータベース固定前に治験依頼者と解析担当者で最終化し承認した。解析は SAS®ソフトウエア v9.3 以上（SAS Institute, Cary, NC, USA）を用いた。

2.7.6.4.8.1 解析対象集団

最大の解析対象集団（FAS）は、可能な限り Intention-to-Treat（ITT）の原則に近づくように定義した。FAS を有効性の主要な解析対象集団とし、安全性解析対象集団は治験薬を少なくとも 1 回投与された全例とした。

2.7.6.4.8.2 サンプルサイズ

専門家の判断に基づき、12 ヵ月時に想定される疾患奏効率を少なくとも 25%と考え、HU 群（対照薬）、AOP2014 群（被験薬）の疾患奏効率を、それぞれ 15%、40%と仮定した。脱落率 20%、脱落例を主要評価項目の定義に従いノンレスポンダーとした場合、HU 群及び AOP2014 群の疾患奏効率は、それぞれ 12%、32%となる。これらの仮定に基づき、標準的な χ^2 検定を用いて検出力 90%、有意水準両側 1%で群間差を検出するためのサンプルサイズは 1 群 126 例（計 252 例）と算出された。8 で割り切れる数値を考慮し（8 つのサブグループのため）、1 群あたり 128 例（計 256 例）を登録する計画とした。

本試験のように、単独の主要試験に対する規制当局の要求（EMEA/CPMP/EWP/2330/99）は「有意差 5%未満」であるため、サンプルサイズは有意水準 1%を達成するために計算した。有意水

準＜5%に設定し、主要評価項目では 95%信頼区間（CI）、99%CI を算出した。

2.7.6.4.8.3 有効性の解析

主要評価項目は 12 ヵ月時の疾患奏効率（= 12 ヵ月時のレスポンダーの割合）とし、帰無仮説は「12 ヵ月時の AOP2014 群（被験薬）の疾患奏効率は HU 群（対照薬）の疾患奏効率より少なくとも 10.5%劣る」、対立仮説は「AOP2014 群（被験薬）の非劣性は非劣性マージン −10.5%以内」とした。片側帰無仮説 H0: pT ≤ pR − 0.1050 を対立仮説 pT > pR − 0.1050 に対し検定する（有意水準片側 2.5%）が、pT と pR の差の 95%CI（両側）を推定することで検定される（pT = AOP2014 群の疾患奏効率、pR = HU 群の疾患奏効率であり、非劣性マージンに対する CI 下限を比較する）。

主要な解析は、Cochran-Mantel-Haenszel（CMH）検定を用い、疾患奏効率の群間差とその 95%CI、99%CI を算出した。層別因子はランダム化で用い、年齢（60 歳以下／60 歳超）、血栓塞栓症の既往（有／無）、HU 治療歴（有／無）で階層 8 グループとした。非劣性は、Mantel-Haenszel 検定の両側 95%CI の下限で、FAS、PPS の両解析対象集団ともに疾患奏効率の群間差が −0.1050 を上回ることとした。

有効性の副次的な解析は、記述統計量と標準的な検定を探索的に行い、（有益と考えられる場合）すべてのサブグループと個々の層での実施を考慮した。

2.7.6.4.8.4 安全性の解析

治験薬投与下の有害事象（TEAE）の発現例数と発現割合を MedDRA 器官別大分類（SOC）別、基本語（PT）別に算出し、以下の頻度表を作成した：すべての TEAE、重篤な有害事象（SAE）、特に注目すべき有害事象（AESI）、死に至った有害事象、試験中止に至った有害事象、減量に至った有害事象。また、治験薬との関連性、重症度、有害事象共通用語規準（CTCAE）v4.0 分類別に頻度表を作成した。その他の安全性評価項目は、記述統計量を算出した。

2.7.6.4.9 要約ー結論

2.7.6.4.9.1 被験者の内訳及び人口統計学的特性

48 医療機関（13 ヵ国）で計 257 例が組み入れられた。

治験薬を少なくとも 1 回投与された 254 例を安全性解析対象集団及び FAS とした。そのうち 229 例（90.2%）を PPS とした。

- 平均年齢（組入れ時）：58.2 歳（SD 11.99、中央値 60、範囲 21～85）
- 男性 119 例（46.9%）、女性 135 例（53.1%）
- 白人 100%（3 例［1.2%］はヒスパニック・ラテン系）

PV の罹患期間（中央値）は AOP2014 群 1.9 ヵ月（範囲 0～146）、HU 群 3.6 ヵ月（範囲 0～126）であり、初期段階で PV と診断されていた。94 例は HU 治療歴があり、そのうち 82 例（32.3%）が試験組入れ時点で HU 治療を受けていた（HU 治療期間［中央値］8.7 ヵ月）。

ベースライン時の血液学的パラメータは両群で同程度であった（平均 HCT：約 45.5%）。ベースライン時の脾臓サイズは両群で同程度であり、長径約 13 cm（中央値）と正常サイズに近かった。脾臓サイズ 17 cm 超は、AOP2014 群 9.4%（12/127）、HU 群 11.8%（15/127）のみであった。ベースライン時の JAK2 V617F 陽性率は 98.8%（251/254）、JAK2 V617F アレルバーデン値（中央値）は 37.4%であり、両群間で同程度であった（AOP2014 群 37.3%、HU 群 37.4%）。

2.7.6.4.9.2 有効性の結果

- 有効性の主要評価項目は、12 ヵ月時（投与終了時）の疾患奏効率と定義し、疾患奏効率は血液学的完全奏効（CHR：［最終瀉血後 3 ヵ月間］瀉血なしで HCT < 45%、PLT < 400 × 10^9/L、WBC < 10 × 10^9/L）と脾臓サイズ正常（長径：女性 12 cm 以内、男性 13 cm 以内）を達成した症例の割合と定義した。12 ヵ月時の疾患奏効率は AOP2014 群 21.3%、HU 群 27.6%であり、12 ヵ月時の HU に対する AOP2014 の非劣性は検証されなかった（p = 0.2233［FAS］）（表 2.7.6.4-1）。
- しかしながら、「脾臓サイズ正常」の変数との関連性は、批判的に評価される必要がある：
  1) PROUD-PV 試験組入れ例の半数は、ベースライン時の脾臓サイズが正常であり、残りの半数は脾臓サイズ増加が軽度又は中等度であった（中央値 13 cm = 脾臓サイズ正常のカットオフ値 12/13 cm をわずかに上回る）。有意な脾腫大（ELN 基準 [Barosi, 2015] では、適格に奏効評価するためのカットオフ値は > 17 cm）を有する症例は明らかに少数であった（AOP2014 群 9.4%［12/127］、HU 群 11.8%［15/127］）。脾臓サイズを減少させることが治療ゴールであるが、当該試験では少数例だけである。
  2) 脾臓サイズの変化量は、両群ともにわずかであった（範囲 −1.9〜+1.3 cm）。重要なこととして、確固たる生体学的評価では、これらの変動は臨床的に意義がない。
  3) 脾腫に関連する臨床症状の発現率は 5%未満であり、脾臓サイズと相関しなかった。
  4) 「脾臓サイズ正常」の変数はわかりづらい。つまり、正式な閾値は確立しておらず、健康で投与のない集団でも経時的な変動は生じる可能性がある。
- HU 群で HCT のより早い奏効を示したものの、両群ともに 12 週時以降の血液学的パラメータ（HCT、WBC、PLT）はコントロール良好であった。投与終了時（12 ヵ月時）に HCT、WBC、PLT の測定値は両群で同程度であった。
  - HCT（中央値：%）：AOP2014 群 44.0（範囲 41.0〜45.5）、HU 群 42.8（範囲 39.6〜45.6）
  - WBC（中央値：× 10^9/L）：AOP2014 群 5.5（範囲 4.3〜6.9）、HU 群 5.7（範囲 5.0〜7.3）
  - PLT（中央値：× 10^9/L）：AOP2014 群 220（範囲 176〜323）、HU 群 262（範囲 214〜341）
- 導入期（12 週時までの漸増期）の 1 例あたりの平均瀉血回数は、AOP2014 群 0.17 回（範囲 0〜2）、HU 群 0.21 回（範囲 0〜2）と両群で同程度であり、瀉血回数は投与期間とともに減少した。HCT 奏効の遅延に伴い、導入期後の 1 例あたりの平均瀉血回数は、HU 群（範囲 0.02〜0.09）よりも AOP2014 群（範囲 0.08〜0.18）で多かった。
- 投与終了時（12 ヵ月時）の血液学的パラメータの奏効率は両群で同程度であった。
  - HCT：AOP2014 群 45.2%（56/124）、HU 群 55.1%（70/127）（p = 0.097）
  - PLT：AOP2014 群 74.8%（92/123）、HU 群 73.4%（91/124）（p = 0.821）
  - WBC：AOP2014 群 78.2%（97/124）、HU 群 80.2%（101/126）（p = 0.698）

  各血液学的パラメータの奏効率と同様に、投与終了時（12 ヵ月時）の各パラメータの測定値、ベースラインからの変化量は、両群で同程度であった。
- JAK2 V617F アレルバーデン値は投与期間中に両群ともに減少し、投与終了時（12 ヵ月時）に AOP2014 群 30.7%、HU 群 25.9%であり、両群間に有意な差は認められなかった（p = 0.0736）。ベースラインからの変化量は AOP2014 群 −11.5%、HU 群 −17.1%と両群ともに明らかに減少した。同様の傾向が分子遺伝学的奏効で認められた（AOP2014 群 34.2%、HU 群 42.3%［p = 0.1909］）。分子遺伝学的奏効の改善傾向は、AOP2014 群で 26 週時から投与終了時に認

められた（AOP2014 群 +10%、HU 群 −0.7%）。

- 有効用量レベルへの到達期間（プラトー用量［中央値］）は両群間に差が見られたが、疾患奏効を達成するまでの期間の差を反映している可能性がある。AOP2014 群での最大プラトー用量レベル（= 漸増期の終了時期［中央値］）への到達は HU 群から 20 週遅かった（28 週時 vs 8 週時）。

表 2.7.6.4-1　12 ヵ月時の疾患奏効率：FAS／PPS

			AOP2014		HU		All patients				
Parameter	Analysis set	Disease response	N (%)	Ndisc* (%)	N (%)	Ndisc* (%)	N (%)	Ndisc* (%)	95% CI of difference in responder's percentages (AOP2014-HU)	p-value (Cochran-Mantel -Haenszel test for comparison of AOP2014 vs. HU)	p-value (Wald test for testing of non-inferiority AOP2014 vs. HU**)
Disease response (primary endpoint)	FAS		N/Nmiss = 122/5		N/Nmiss = 123/4		N/Nmiss = 245/9				
		Missing	1		-		1				
		Non-responder	96 (78.69%)	21 (17.21%)	89 (72.36%)	16 (13.01%)	185 (75.51%)	37 (15.10%)			
		Responder	26 (21.31%)		34 (27.64%)		60 (24.49%)		-6.57 (-17.23 to 4.09)	0.2320	0.2233
		Response not evaluable	4		4		8				
	PPS		N/Nmiss = 115/0		N/Nmiss = 114/0		N/Nmiss = 229/0				
		Non-responder	89 (77.39%)	16 (13.91%)	81 (71.05%)	10 (8.77%)	170 (74.24%)	26 (11.35%)			
		Responder	26 (22.61%)		33 (28.95%)		59 (25.76%)		-6.28 (-17.49 to 4.92)	0.2767	0.2353
Disease response (excluding spleen size criterion)	FAS		N/Nmiss = 123/4		N/Nmiss = 125/2		N/Nmiss = 248/6				
		Missing	3		-		3				
		Non-responder	70 (56.91%)	21 (17.07%)	68 (54.40%)	16 (12.80%)	138 (55.65%)	37 (14.92%)			
		Responder	53 (43.09%)		57 (45.60%)		110 (44.35%)		-3.02 (-15.55 to 9.52)	0.6320	0.0028
		Response not evaluable	1		2		3				
	PPS		N/Nmiss = 113/2		N/Nmiss = 114/0		N/Nmiss = 227/2				
		Missing	2		-		2				
		Non-responder	63 (55.75%)	16 (14.16%)	61 (53.51%)	10 (8.77%)	124 (54.63%)	26 (11.45%)			
		Responder	50 (44.25%)		53 (46.49%)		103 (45.37%)		-2.63 (-15.76 to 10.49)	0.6910	0.0036

Ndisc：疾患に対する奏効の定義により、中止された患者は中止後の来院時に非奏効例とした、Nmiss：データ欠測例数
Source：　5.3.5.1.1 PROUD-PV 試験総括報告書　Table 14.2.2.1

2.7.6.4.9.3 安全性の結果

- 全例での治験薬の平均投与期間は 48.1 週（中央値 52、範囲 2～57）であり、両群で同程度であった。
- 試験期間中、用量制限毒性が生じない最適な血液学的奏効（各医療機関での測定）を達成するまでの漸増期間（最大プラトー用量到達期間）は、両群間で有意な差が認められた。最大プラトー用量到達時期は AOP2014 群が 28 週時（450 μg：用量レベル 9）であり、HU 群 8 週時（1250 mg：用量レベル 5）の 20 週後であった。この遅れは瀉血の必要性を反映し、HU 群と比べて AOP2014 群で奏効率のわずかな遅れの説明になる可能性がある。AOP2014 群では用量関連毒性の発現例数が少なく、更に漸増できる可能性がある（最高用量［用量レベル 10］に到達したので、症例の 43.3%で増量はなかった）。HU 群では、最大プラトー用量（中央値）が欧州製品概要の推奨用量より高く、この積極的な漸増により最大プラトー用量に早く到達したものの、毒性発現により減量の必要性が 2 倍であったことを考慮する必要がある。HU 群で治験薬と関連すると疑われ減量に至った有害事象（= 治験薬の毒性）の発現割合は 51.2%であり、AOP2014 群（25.2%）より 2 倍高かった。この漸増キネティクス（用量レベルの分布と漸増期間）に関する予想外の差異は、奏効動態に影響を及ぼす可能性が高く、12 ヵ月時の有効性の結果に混同が生じている。
- 有害事象は全体（N = 254）で 221 例（87.0%）に 1682 件発現し、そのうち治験薬投与下での有害事象（TEAE）は 215 例（84.6%）に 1560 件であり、初回投与前が 47 例（18.5%）に 122 件であった（表 2.7.6.4-2）。TEAE は、AOP2014 群（N = 127）で 104 例（81.9%）に 813 件、HU 群（N = 127）で 111 例（87.4%）に 747 件発現した。

表 2.7.6.4-2 有害事象の概要

		AOP2014		HU		All patients	
Characteristics	**Type of event**	**AE**	**n (%)**	**AE**	**n (%)**	**AE**	**n (%)**
All AEs	Any	860	108 (85.0%)	822	113 (89.0%)	1682	221 (87.0%)
Before first dose	Any	47	25 (19.7%)	75	22 (17.3%)	122	47 (18.5%)
Treatment-emergent	Any	813	104 (81.9%)	747	111 (87.4%)	1560	215 (84.6%)
Treatment-emergent Adverse Events:							
Serious adverse event	No	793	100 (78.7%)	731	111 (87.4%)	1524	211 (83.1%)
	Yes	20	14 (11.0%)	16	11 (8.7%)	36	25 (9.8%)
Outcome	Fatal	1	1 (0.8%)			1	1 (0.4%)
	Not Recovered / Ongoing	152	54 (42.5%)	84	40 (31.5%)	236	94 (37.0%)
	Recovered	642	94 (74.0%)	640	110 (86.6%)	1282	204 (80.3%)
	Recovered with sequelae	16	8 (6.3%)	14	7 (5.5%)	30	15 (5.9%)
	Recovering	2	2 (1.6%)	9	7 (5.5%)	11	9 (3.5%)
Relationship to study treatment	Not Related	444	92 (72.4%)	404	82 (64.6%)	848	174 (68.5%)
	Related	369	76 (59.8%)	343	96 (75.6%)	712	172 (67.7%)
Intensity	Grade 1 Mild	556	84 (66.1%)	496	98 (77.2%)	1052	182 (71.7%)
	Grade 2 Moderate	223	73 (57.5%)	205	80 (63.0%)	428	153 (60.2%)
	Grade 3 Severe	29	21 (16.5%)	45	26 (20.5%)	74	47 (18.5%)
	Grade 4 Life-threatening	4	1 (0.8%)	1	1 (0.8%)	5	2 (0.8%)
	Grade 5 Death	1	1 (0.8%)			1	1 (0.4%)
Adverse events of special interest	No	800	104 (81.9%)	740	111 (87.4%)	1540	215 (84.6%)
	Yes	14	11 (8.7%)	7	4 (3.1%)	21	15 (5.9%)

AE = count of adverse events, n (%) = count of patients (percentage out of all patients in analysis set)

Source： 5.3.5.1.1 PROUD-PV 試験総括報告書 Table 14.3.1.1.1

- 治験薬と関連のある TEAE は、AOP2014 群で 76 例（59.8%）に 369 件発現し、比較的よく見られた TEAE（PT：発現割合 5%超）は以下のとおりであった：血小板減少症 32 件（18 例［14.2%］）、白血球減少症 27 件（11 例［8.7%］）、貧血 8 件（7 例［5.5%］）、GGT 増加 15 件（12 例［9.4%］）、ALT 増加 7 件（7 例［5.5%］）、肝酵素上昇 9 件（7 例［5.5%］）、インフルエンザ様疾患 7 件（7 例［5.5%］）、関節痛 11 件（7 例［5.5%］）、筋肉痛 11 件（9 例［7.1%］）、そう痒 36 件（7 例［5.5%］）、疲労 34 件（10 例［7.9%］）。
- HU 群では 96 例（75.6%）に 343 件発現し、比較的よく見られた TEAE（PT：発現割合 5%超）は以下のとおりであった：血小板減少症 95 件（34 例［26.8%］）、白血球減少症 53 件（27 例［21.3%］）、貧血 47 件（28 例［22.0%］）、血小板数減少 14 件（8 例［6.3%］）、下痢 8 件（7 例［5.5%］）、悪心 15 件（12 例［9.4%］）、疲労 10 件（8 例［6.3%］）。
- 重度の TEAE は全体で 47 例（18.5%）に 74 件発現した。AOP2014 群では軽度が 84 例（66.1%）に 557 件、中等度が 73 例（57.5%）に 223 件、重度が 21 例（16.5%）に 29 件発現し、HU 群では軽度が 98 例（77.2%）に 496 件、中等度が 80 例（63.0%）に 205 件、重度が 26 例（20.5%）に 45 件発現した。
- 生命を脅かす TEAE は計 5 件発現し、死亡に至った事象は 1 件発現した。AOP2014 群で発現した生命を脅かす TEAE は、多臓器不全、急性胆嚢炎、敗血症ショック、急性腎障害が各 1 件、HU 群で発現した生命を脅かす TEAE 低ナトリウム血症 1 件であった。死亡は AOP2014 群 1 例（神経膠芽細胞腫）であった。
- 重篤な有害事象は全体で 25 例（9.8%）に 36 件発現し、AOP2014 群では 14 例（11.0%）に 20 件、HU 群では 11 例（8.7%）に 16 件発現した。各群 2 件が「治験薬との関連あり」と評価され、AOP2014 群では心房細動、関節リウマチが各 1 例（0.8%）、HU 群では基底細胞癌 2 例（1.6%）であった。
- AOP2014 群 1 例が試験期間中に死亡した。当該 1 例は神経膠芽細胞腫と診断された。腫瘍除去手術は成功したものの、神経膠芽細胞腫及びその続発症により予期せずに死亡した。なお、神経膠芽細胞腫の診断に関連する病歴はなかった。神経膠芽細胞腫は「治験薬との関連なし」と評価された。
- AESI は、AOP2014 群で 11 例（8.7%）に 14 件、HU 群で 4 例（3.1%）に 7 件発現した。
- 主要な心血管系 PV 関連の有害事象は、全体で 18 例（7.1%）に 33 件発現した。AOP2014 群では 11 例（8.7%）に 13 件発現し、比較的よく見られた事象は心房細動 3 例（2.4%、3 件）、末梢動脈閉塞 3 例（2.4%、3 件）であった。HU 群では 7 例（5.5%）に 20 件発現し比較的よく見られた事象は、心房細動 3 例（2.4%、12 件）、心不全 2 例（1.6%、2 件）、急性心不全 1 例（0.8%、2 件）であった。
- 試験中止に至った TEAE は、全体で 9 例（3.5%）に 12 件発現し、AOP2014 群で 7 例（5.5%）に 9 件、HU 群で 2 例（1.6%）に 3 件であった。
- 試験終了時に、全体で 94 例（37.0%）236 件の TEAE が未回復であり、AOP2014 群では 54 例（42.5%）の 152 件、HU 群では 40 例（31.5%）の 84 件が未回復であった。
- ベースライン時に脾腫を有する数例で、一般的に脾腫に関連する AE [Griesshammer 2015; Cervantes 2011]が試験期間中に発現した：悪心 3 例（1.2%）、腹痛（上腹部痛を含む）9 例（3.5%）、体重減少 2 例（0.8%）、下痢 5 例（2%）。脾腫に関連する症状の解析を事前に計画しなかったので、これらの事象は各症例の脾腫大に完全に影響を及ぼさないかもしれないし、各症例の状態に関連する可能性もある。これらの事象の多くがベースライン時に脾腫を有さない症例